

Au nom d'Allah, le Plus Gracieux, le Plus Miséricordieux



### Avis de non-responsabilité

Si vous êtes l'auteur ou le copyrights propriétaire d'un contenu sur notre site, contactez-nous sur:  
facadm16@gmail.com

Tous les utilisateurs doivent savoir que l'équipe "La faculté" ne peut être responsable et condamne toute violation des droits d'auteur.

Toute utilisation lucrative sans la permission du propriétaire des droits d'auteur exposer l'utilisateur au suivi légal.



# Glucides

## A- Absorption - Digestion :

- La vitesse d'absorption du **galactose** est la plus rapide après c'est celle du **glucose**.
- Il existe 02 types de transport :
  - \* **Passif** : diffusion facilitée **Fructose**, **Mannose** et **Ribose**.
  - \* **Actif** : nécessite ATP, s'effectue contre le gradient de concentration, nécessite un Cotransporteur  $Na^+$  **Glucose** et **Galactose**.
- L'**amidon** est le seul sucre dont la digestion commence dans la **bouche**.

### Les dissaccarides :

**Lactose** : Galactose + Glucose  
**Maltose** : deux Glucose  
**Saccarose** : Fructose + Glucose

### - Enzymes de la digestion :

#### **$\alpha$ -amylase :**

- On la trouve dans les **glandes salivaires** et le **pancréas**.
- Coupe les liaisons  **$\alpha$  1-4** mais pas les  **$\alpha$  1-6**.
- Libère du **maltose** et **des dextrine-limite** (aditus).

#### **$\beta$ -amylase :**

- Coupe les liaisons  **$\alpha$  1-4** ainsi que les **extrémités non réductrices de l'amylase**.

#### **$\alpha$ 1-6 glucosydase :**

- On la trouve dans **le muscle** le **foie** et **l'intestin**.

- Après absorption et digestion tous les monosaccharides sont transformés dans le **foie** en **glucose** (**glycogénèse**). La cellule phosphoryle le glucose en glucose-6-phosphate pour **l'empêcher de quitter la C**.

### Entrée du glucose dans la cellule : 02 conditions

- Insuline (toutes les cellules sauf le foie, le cerveau et les globules rouges).
- Glut.

#### **Rôles des glut :**

**Glut 1, 2, 3, 4** : ont pour rôle le **transport** du **glucose** (translocation à l'intérieur de la cellule).

**Glut 5** : a pour rôle l'**entrée** du **fructose** (et un peu de glucose).

**Sglut1** : a pour rôle l'entrée du glucose et du sodium (contre un gradient de concentration).

**Glut 4** : leur action est **contrôlée** par **l'insuline** et **l'effort physique**.

**Glut 2** : la **sécrétion** et **libération** d'**Insuline** (stimulation= de l'insuline provoque une entrée rapide du glucose).

#### **Localisation des glut :**

**Glut 1** : cerveau rein, cœur, placenta, globules rouges.

**Glut 2** : foie, rein, intestin, cellules B du pancréas.

**Glut 3** : cerveau, rein, cœur, placenta.

**Glut 4** : tissu adipeux, muscle et cœur.

**Glut5** : intestin, rein, tissu adipeux et cerveau.

**Sglut1** : intestin, rein et globule rouges.



## Index Glycémique :

- Il classe les aliments en fonction de l'amplitude glycémique observée suite à leur consommation.
- Un glucide n'induit pas le même IG selon qu'il soit consommé seul ou avec un autre aliment...
- 3 facteurs :
  - mode de cuisson
  - nature alimentaire (solide ou liquide)
  - mode de consommation (seul ou avec d'autre aliment)

**exp :** IG élevée veut dire qu'il est plus rapidement transformé en glucose (à éviter chez le diabétique) comme le maltose : le disaccharide le plus rapide.

**IG bas :** le plus bas monosaccharide est le fructose.

Maltose (D) +  
Glucose  
Saccharose (D)  
Lactose (D)  
Fructose. -



## B- Métabolisme :

### 1- Glycolyse :

- Voie principale de dégradation du glucose, se déroule en aérobiose (présence d'O<sub>2</sub>).
- **Lieu :** cytosolique.
- **Produit final :** pyruvate (2 pyruvate) : C'est le produit qu'il alimente le cycle de KREBS
- **Le pouvoir oxydant de la glycolyse :** NAD<sup>+</sup>, il doit être recyclé pour pouvoir donner d'autre cycle de glycolyse.
- Les 03 premières réactions de la glycolyse consomment 2 ATP.
- Il existe 3 réactions irréversibles dans la glycolyse : point de régulation par allostérie [1,2];[3,4];[9,10]

#### 1- Activation du glucose :

Glucose  $\longrightarrow$  Glucose-6- Phosphate.

**Enzymes :** Glucokinase.  
Héxokinase.

#### Propriétés des glucokinases :

- Spécifique du glucose.
- Stimulé par l'insuline.
- Hépatique et pancréatique.
- N'est pas inhibé par le glucose-6-phosphate.

#### Propriétés des hexokinases :

- spécifique des hexoses.
- inhibé par le glucose-6-phosphate.
- non influencé par l'insuline.
- ubiquitaire.
- KM est plus bas pour les hexokinases que pour la glucokinase, donc l'affinité au glucose est meilleure pour l'hexokinase (l'héxokinase cérébrale est celle qui a le Km le plus bas  $\searrow$ )

2- Fructose-6-Phosphate  $\longrightarrow$  Fructose 1-6 diphosphate.

**Enzyme :** Phosphofructokinase PFK : l'enzyme la plus important dans la glycolse.

- **Stimulée par :** AMP, ADP et glucose.
- **Inhibée par :** ATP, Citrate, NADH<sub>2</sub>

3- Phospho-end-pyruvate (PEP)  $\xrightarrow{2ATP/Glu}$  Pyruvate.

**Enzyme :** pyruvate Kinase (PK).

- **Stimulée** par l'insuline et le glucose-6-phosphate.
- **Inhibée** par l'alanine, citrate, ATP, NADH<sub>2</sub>.

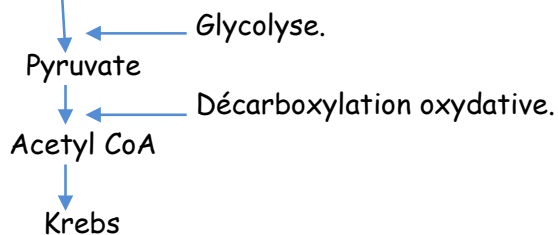
En Anaérobiose : Fermentation lactique : se déroule en absence d'O<sub>2</sub>



Enzyme : lactate déshydrogénase    Lieu organique : muscle et globule rouge

Lieu cellulaire : cytosol

si aérobie : Glucose



2- Décarboxylation Oxydative : se déroule en présence d'O<sub>2</sub>

Lieu : mitochondrie.

Deux réactions possibles donc l'une ou l'autre.

a- la plus importante :



Enzyme : Pyruvate Déshydrogénase inhibée par l'ATP et l'acetyl CoA

- C'est un complexe multienzymatique.    - 5 Coenzymes : FAD, NAD, TPP, CoA, Acide Lipoïque.

- Le déficit en pyruvate déshydrogénase provoque une mitochondriopathie + accumulation du pyruvate.

b- deuxième réaction :



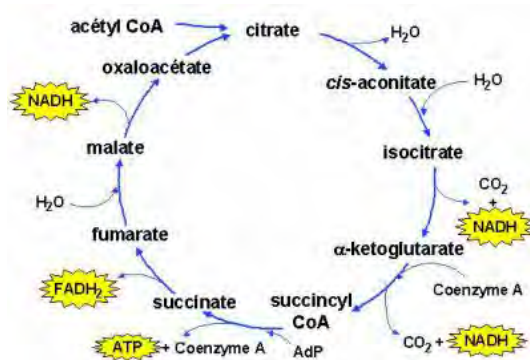
Enzyme : Pyruvate Carboxylase.    Coenzyme : Biotine (Vitamine H)

3- cycle de KREBS : cycle de l'acide citrique (cycle amphibolique)

- Lieu : Mitochondrie.

- Stimulé par tout ce qui est pauvre en énergie : AMP et ADP.

- Inhibé par l'ATP, citrate et NADH<sub>2</sub>.



- Chaque tour de cycle à 3c se condense avec AcetylcoA 2c.

Réactions : toutes irréversibles.

1- Acetyl coA + oxaloacetate (recyclé)  $\rightarrow$  citrate.

Enzyme 1 : citrate synthétase.





2- Isocitrate  $\longrightarrow$   $\alpha$ -cétoglutarate.

Enzyme 2 : isocitrate déshydrogénase      Coenzyme : NAD

Enzyme 3 :  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase.

Enzyme 4 : la succinate déshydrogénase (la seule enzyme qui utilise le FAD)      Coenzyme : FAD.

3- Maltate  $\longrightarrow$  Oxaloacétate.

Enzyme 5 : maltate déshydrogénase.

Remarque :

- L'oxaloacétate peut quitter la membrane mitochondriale sous 3 forme : - Citrate, Maltate, Aspartate.

4- Voie du pentose phosphate (vp5) :

- C'est une voie accessoire de la dégradation du glucose. - Elle est cytosolique.
- C'est une voie oxydative et non énergétique.
- Lieu organique : tissu adipeux, les globules rouges, le foie jamais dans le muscle

Triple intérêts (triple résultats) :

**NADPH2** : nécessaire à la synthèse des AG, des hormones stéroïdes et glutathion.

**Ribose** : nécessaire à la synthèse des acides nucléiques.

**Heritrose-4-phosphate** : nécessaire à la synthèse des AA aromatiques.

1ère réaction :

Glucose-6-phosphate  $\longrightarrow$  6-phosphate gluconate.

NADP      NADPH2

Enzyme : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

5- Néoglucogenèse : C'est la synthèse du glucose à partir d'éléments non-glucidiques (AA glucoformateur, glycérol, lactate et pyruvate).

Lieu organique : - Foie    - Rein.

Lieu cellulaire : - Cytoplasme.    - Les 2 premières réactions sont mitochondriales.

Réactions :

1- pyruvate  $\longrightarrow$  oxaloacétate.

Enzyme : pyruvate carboxylase.

2- oxaloacétate  $\longrightarrow$  PEP.

Enzyme : PEP carboxykinase.

- L'oxaloacétate est un substrat commun entre la néoglucogenèse et le cycle de Krebs.

3- fructose-1-6-diphosphate  $\longrightarrow$  fructose-6-phosphate.

Enzyme : fructose diphosphatase.

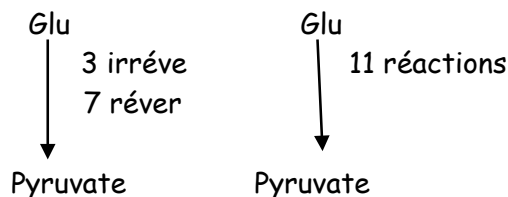
- Cette enzyme est stimulée par le citrate et 3 phosphoglycérates.

- Elle est inhibé par l'AMP.

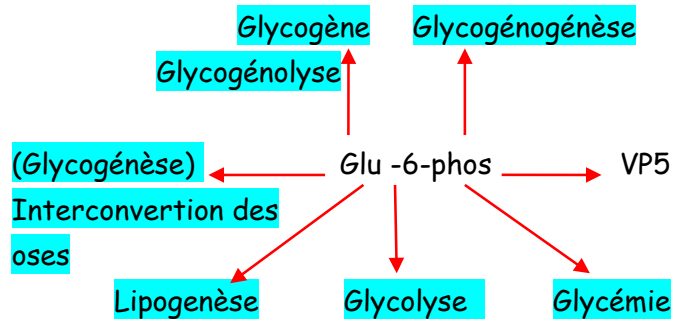
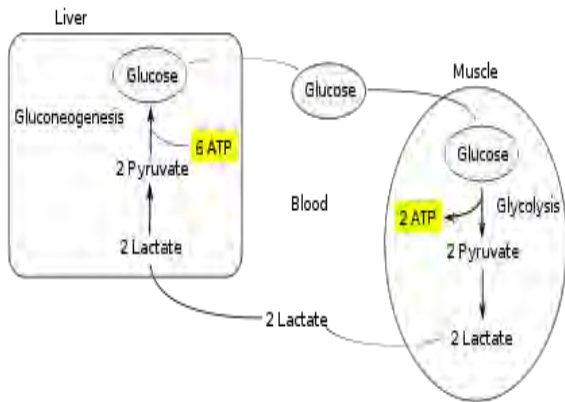
4- Glucose-6-phosphate  $\longrightarrow$  Glucose.

Enzyme : glucose-6-phosphatase.

- N'existe pas dans le muscle



## 6- Cycle de Cori :



## 7- Glycogénogénèse :

C'est le **stockage** du **glycogène** se fait dans le **foie** et le **muscle surtout**, et **jamais** dans **le cerveau**.

### a- Glycogénèse :

Nécessite : - UTP

- Une amorce glycogénie : c'est une protéine responsable de la synthèse de 3 à 4 molécules de glucose.

- 3 Enzymes : **Phosphoglucomutase** :  $\text{glucose-1-P} \longrightarrow \text{glucose-6-P}$ .

**Enzyme branchante** : réalise le branchement 1-6

**Glycogène synthétase** : agit en 1<sup>er</sup>, branchement les liaisons  $\alpha$ 1-4 doit être déphosphorilées pour être active.

b- Glycogénolyse : C'est le premier mécanisme correcteur de l'hypoglycémie il nous faut 3 enzyme :

**Phosphoglucomutase**.

**Enzyme débranchante**.

**Glycogène phosphorylase** : - agit en premier.

- doit être phosphorylée pour être active.

- stimulée au niveau du foie par le glucagon.

- nécessite 4 ATP et du calcium.

- dans le muscle elle est stimulée par le glucagon et l'adrénaline.

- nécessitant 2 ATP.

- dimérique dans le muscle.

- tetramérique dans le foie.

### c- Bilan et pathologies :

1/- Paramètre diagnostique  $\longrightarrow$  Glycémie

\* La glycémie représente le seul paramètre diagnostique du diabète sucré (diabète melitus)

\* La glucosurie est nulle chez un sujet normal.

\* Chez le diabétique, elle dépasse 1.8g/Sg : c'est le seuil rénal = Glucosurie

Il existe trois paramètres de surveillance du diabète :

**1/- Hémoglobine glyquée (HbA1c)** : c'est la fixation irréversible et non enzymatique du glucose sur la chaîne B de l'hémoglobine permet le control de la glycémie à moyen terme (2 à 3 mois).

Il doit être réalisé chaque 1 à 3 mois pas la peine d'être à jeun, il n'est pas influencé par le jeun, par contre il est influencé par les maladies de l'hémoglobine par les anémies et la femme enceinte (hémoglobine fœtale). Dans ce cas on remplace le dosage des hbA1 par la fructosamine.

**2/- Fructosamine (Albumine glyquée) :** contrôle glycémique à court terme (2 à 3 semaines car l'albumine vit en moyenne 19 jours)

- Valeur normale pour HbA1c < 5.7%.
- Un diabétique équilibré doit avoir une HbA1C < de 7% (Objectif thérapeutique).
- Un diabétique déséquilibré doit avoir  $\geq$  7% (seuil d'intervention thérapeutique)

**3/- Microalbumine (albumine dans les urines) :** - Néphropathie diabétique  
- Risque cardio-vasculaire chez le diabétique.

### Dépistage du diabète :

HGPO (remplacé maintenant par GPP « glycémie post-prandiale »)

sujet	Glycémie à jeun	Glycémie post-prandial
Normal	< 1.1 g/l	< 1.40 g/l
Diabétique	$\geq$ 1.26 g/l	$\geq$ 2 g/l
Prédiabétique(intolérance au glucose	$1.1 < X < 1.26$	$1.40 < X' < 2$

## C/-Pathologie :

### I- Hyperglycémie :

#### a- Diabète de type I : Insulino-dépendant DID

- Représente 10% des diabètes.
  - C'est un diabète des jeunes enfants (diabète maigre).
  - Il se complique de **coma hypoglycémique** ou de **coma acidocétosique** (synthèse de corps cétonique).
- Cause : existence anticorps dirigés contre les cellules B des îlots de Langerhans (maladie auto-immune).

#### b- Diabète de type II : non insulino-dépendant DNID

- 90% des diabètes, génétiquement le plus fréquent.
- c'est un diabète du sujet âgé et du sujet en surcharge pondérale. ( diabète gras)
- 80 % du DNID sont dues à l'obésité.

Cause : baisse du nombre de récepteurs à insuline qui a pour conséquence :

- insulino-résistance (la cellule résiste à l'action de l'insuline).
- hyperinsulinisme.

#### c- Diabète de type MODY :

- C'est un diabète de type II chez l'enfant.
- Autosomale dominant.
- il existe 5, le **MODY 2** est le plus fréquent.

Cause : déficit du gène de la glucokinase. (Mutation de la glycoquinase)

#### d- Diabète mitochondriale : il est de transmission maternelle.

### e- Diabète Secondaire :

- Maladie hormonale (endocrinienne) :
  - GH → alors diabète.
  - Cortisol → diabète.
- on aussi la maladie Phéochromocytome (augmentation de l'adrénaline et la noradrénaline) = diabète.
- toute atteinte pancréatique.
  - 1- Diabète pancréatique : -Tumoral - pancréatome (l'enlèvement du pancréas)
  - 2- Diabète médicamenteux (Diabète iatrogène) : corticoïdes
  - 3- Diabète endocrinien : - Acromégalie (↑GH) « hormone de croissance »
    - Phéochromocytome (↑ de l'adrénaline)
    - Gushing (↑ de cortisol)

### II- Hypoglycémie : <0.45 g/l

#### a- Galactosémie Congénitale (Intolérance au galactose) :

Cause : déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransferase.

#### b- Fructosémie Congénitale (intolérance au fructose) :

Cause : déficit en fructose-1-phosphate aldolase.

- Il y a accumulation de fructose-1-phosphate avec une chute d'ATP.
- Le métabolisme du fructose est différent dans le muscle et dans le foie.

#### c- Mal Digestion (intolérance au disaccharide (oligosaccharide)) :

Cause : déficit spécifique en disaccharides (maltase, lactase...)

Il y'a 4 signes : - hypoglycémie - diarrhée aqueuse - déshydratation - les sels ont un PH acide.

#### d- Glycogénose

- \* Type I : - C'est la maladie de Van GIERKE. - Déficit en glucose-6-phosphatase.
  - A comme signes : - hypoglycémie - Hyperlactacidémie.
- \* Type II : - Maladie de pompe - Déficit en maltase-acide-lysosomiale.
  - Pas d'hypoglycémie dans cette maladie.
- \* Type III : - Déficit en enzyme débranchante.
- \* Type IV : - Déficit en enzyme branchante.
- \* Type V : - Déficit en phosphorylase musculaire - Pas d'hypoglycémie.
- \* Type VI : - Déficit en enzyme phosphatase hépatique.
- \* Type VIII : - Déficit en glycogène synthétase avec accumulation de glycogène normal.

**I, III, IV, VIII : hypoglycémie**

### Facteurs de régulation de glycémie :

#### 1- organes :

- a- foie : produit du sucre grâce au glucose-6-phosphatase.
- b- rein : élimine le sucre.

#### 2- hormones :

##### a- les hypoglycémiantes :

- Insuline : fabriquée sous forme de préproinsuline légèrement active après dégradation on a l'insuline et peptide c + l'amyline (protéine).
  - Formée de deux chaînes (A et B) associée par deux ponts disulfures

### Actions de l'Insuline :

- Hormone hypoglycémiante.
- Augmente l'utilisation périphérique du glucose c'est-à-dire elle stimule la glycolyse.
- Elle stimule sa mise en réserve (glycogénogénèse).
- Elle stimule la glucokinase et la PFK de type II.
- Elle inhibe l'effet cétogène du glucagon.
- Elle est libérée soit par l'ouverture du canal calcium voltage dépendant soit par la fermeture du canal potassium dépendant.
- Si elle est augmentée la cinétique des récepteurs membranaires à insulines est ralenti.

### Peptide c : - Plus stable que l'insuline

- Sa mesure reflète la concentration de l'insuline. - Il évalue le taux de sécrétion endogène de l'insuline.
- Il n'a pas d'activité biologique (pas d'effet hypoglycémiant).

### Amyéline : - La 2<sup>ème</sup> hormone hypoglycémiante - Formée de 37 A.A

- Inhibe le glucagon. - En équimoléculaire avec l'insuline

### Leptine : - Hormone du tissu adipeux. - Accélère le captage cellulaire du glucose.

- Fait baisser la glycémie en diminuant l'hyperinsulinisme du diabète de type II.
- Elle active la dégradation oxydative des AG.

### b- les hyperglycémiants : Cortisol, GH, T3, ACTH, adrénaline et glucagon (les + rapides)

- Ils stimulent la glycogénolyse et la Néoglucogénèse (on obtient du glucose).
- Le glucagon stimule aussi la glycolyse.
- Adrénaline est synthétisé par la médullo-surrénale.
- Le glucagon est synthétisé par les cellules  $\alpha$  du pancréas

**RQ !:** Syndrome métabolique : tour de hanche élevé et hypertension.

### Aditus :

- La phosphorylation : activation des glucides pour les empêcher de quitter le foie.
- La cellule nerveuse consomme du glucose et des corps cétonique en cas de besoin.
- Les G.R est glucodépendant.
- La source la plus importante de la néoglucogénèse est le glycérol.
- Saccharose : glucose + fructose.
- La B galactosidase = lactase.
- Le transport actif spécifique secondaire= TAS II = SGLUT1.
- Transport du glucose + transport du sodium.
- L'effort physique = la 5' AMP kinase.



## Les protéines plasmatiques:

### • Rôles des protéines:

- maintenir la pression oncotique. (⊕⊕ albumine)
- Effacteurs Enzymatiques (prosmucoïde → Lipoprotéine Lipase)
- Coagulation (fibrinogène)
- Défense immunitaire (immunoglobulines)
- Équilibre acido-basique (toutes les prot)
- Régulation hormonale de l'équilibre Hydro-électrique (rénine - angiotensine)
- Inhibiteurs des protéases ( $\alpha_1$ -antitrypsine ;  $\alpha_2$ -macroglobuline)
- Rôle transport: Albumine → médicaments,  $Ag$ ,  $Ca^{2+}$ , Bilirubine.  
Céruleoplasmine → Cuivre.  
Transferrine → Fer.  
Haptoglobine → Hb.

### • demi-vie des protéines:

- Albumine: 19 jrs.
- Ig: 18 jrs
- CRP: 12 hrs.

au niveau  
des lymphocytes  
B

! toutes les protéines sont synthétisées dans le foie (Ig)

### • Protidémie: taux des protéides dans le sang.

- normal: 60-80 g/l.
- $> 80$  g/l → Hyperprotidémie → hyper  $\gamma$
- $< 80$  g/l → Hypoprotidémie → hypoalbumine

! une protidémie normale n'élimine pas une dis-  
équilibre. ← anomalie

### • Électrophorèse:

- Sur acétate de cellulose: → 5 fractions  
plus que → séparat° selon  $pH$
- Sur gel: → 5 fractions  
→ séparat° selon la charge et  $PM$
- Capillaire: la plus résolutive.  
→ 6 fractions ( $P_1$   $P_2$ )  
→ pré albumine!
- Immunoelectrophorèse "IEP": → charge et  $PM$ .  
→ Only pic Monoclonal

### • Interets de l'électrophorèse:

- Syndrôme néphrotique:  
↓ albumine et autres fractions } hyper TG et cholestérol  
↑  $\alpha_2$  globulines
- Cirrhose Hépatique:  
↓ albumine  
Bloc  $\beta$ - $\gamma$  } peut être causé par:  
- alcoolisme  
- Hémochromatose  
- Hépatites virales.

→ Déficit immunitaire: baisse de  $\gamma$

→  $\gamma$  pathies polyclonales:

→  $\gamma$  Romagène → infection chronique  
maladie auto-immune

→  $\gamma$  pathies monoclonales:

pic au niveau de IP'  $\gamma$

→ Carence nutritionnelle:

tous les protéines et les fractions

### • des protéines plasmatiques mgies:

• Rapport A/G:  $1,2 < A/G \leq 1,8$

→  $R < 1 \Rightarrow$  cirrhose

→  $R > 2 \Rightarrow$  hypoglobulinémie agammaglobulinémie

### Groupe des Albumines:

#### ① pré-albumine:

- apparaît uniquement à l'E capillaire.
- Rôle: transport des Hormones Thyroïdiennes et aussi vitamine A (retinol)
- Diminue: cancer digestif ; atteinte hépatique

#### ② RBP:

- Nécessite du Zinc pour sa synthèse.
- Rôle: transport de vitamine A (retinol)
- Augmente: néphropathie chronique.
- Diminue: dénutrition, insuffisance hépatique

pré-albumine et RBP

→ marqueurs de mal nutrition.  
→ Transporteurs de Retinol (V.A)



### ③ Albumines :

- Holoprotéine, dépourvue des glucides.
- Son rôle dans la pression oncotique est négligeable face aux électrolytes.
- Hyperalbuminémie : n'existent sauf en cas d'hémoconcentration (déshydratation).
- Hypoalbuminémie : due à
  - carence d'apport (malnutrition) + Kwashiorkor
  - insuffisance hépatique.
  - Hyper-catabolisme azoté (cancer ou inflammation)
  - augmentation des pertes d'albumine (brûlures, Syndrome néphrotique)
- Bialbuminémie : anomalie génétique autosomale récessive de pic d'albumine → Non pathologique.
- Analbuminémie : absence génétique de l'albumine → Non pathologique.

### Groupe des $\alpha_1$ globulines :

#### ① L'apoprotéine

- cofacteur de lipoprotéine lipase.
- Augmente : inflammation et cancer.
- Diminue : Syndrome néphrotique.
  - conséquences du syndrome néphrotique :
    - Hyperlipidémie (TAG et cholestérol)
    - Troubles de coagulation
    - déficit urinaire.
    - première conséquence → apoprotéine.
  - signes biologiques :
    - Hypoprotéinémie.
    - Hyperlipidémie.
    - Hypercalcémie.

(elle est ↑ en cas de cancer ce qui permet de suivre l'efficacité du traitement : chimiothérapie, antibiothérapie et anti-inflammatoire)

#### ② $\alpha_1$ antitrypsine :

- antiprotéasique, Anti athérosclérose.
- Augmente : Syndrome inflammatoire.
- Diminue : deux pathologies autosom. récessives
  - cirrhose hépatique
  - Emphysème pulmonaire.

#### ③ $\alpha_1$ fœtoprotéine :

Augmente : cancer digestif

#### ④ $\alpha_1$ lipoprotéine

!(des  $\alpha_1$  globulines) ↑ cas d'inflammation aigue)

### Groupe des $\alpha_2$ globulines :

- ↑ cas d'inflammation aigue et Syndrome néphrotique
- ↓ cas d'insuffisance hépatique

#### ① Haptoglobuline :

- Marqueur sensible d'inflammation.
- Augmente : Syndrome inflammatoire.
- Diminue : hémolyse intra & extra.

#### ② $\alpha_2$ Macroglobulines :

- Augmente : Syndrome néphrotique
- Diminue : cirrhose.

#### ③ Céruloprotéine :

Diminue lors de la maladie de Wilson.

Signes de Wilson :

- urine sanguine → urine urinaire ↑
- la urine s'installe dans le foie
- cirrhose métabolique.

### Groupe de $\beta$ globulines :

#### ① Transferrine :

- fine 2 métales Fe/6 → 33%.
- Augmente : Anémies ferriprives.

#### ② Ferritine :

- protéine de stockage du Fe.
- Augmente : Hémochromatose (surcharge en Fe)
- et se complique en cirrhose métabolique

#### ③ CRP :

- protéine à cinétique rapide.
- Augmente : infection bactérienne et inflammation.

(• Marqueur pour confirmer syndrome inflammatoire  
• permet de suivre l'efficacité thérapeutique : antibiotique chez le nouveau né.  
• marqueur de risque cardiovasculaire chez les malades coronariens)

### Groupe des $\gamma$ globulines :

- 2 chaînes légères (2 types  $\lambda$  et  $\kappa$ )
- 2 chaînes lourdes (5 types  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ )
- ↳ types des  $\gamma$  globulines :

• IgG : les plus nombreuses.

- les seules qui traversent la barrière placentaire.
- anticorps mémoires = immunité ancienne



IgA

- immunité locale.
- se trouvent dans les sécrétions.
- monomères ds le plasma et dimères dans les tissus.

IgM: • Structure pentamérique.  
• des premières synthétisées lors d'agression antigénique.

IgD: • Récepteurs de lymphocytes.

IgE: augmente lors de phénomène d'allergie.

• pathologies:

- Hypo & physiologique: chez le nourisson entre 3 et 6 mois (un cas normal)
- Hypo & lagamma: anomalie génétique  
↳ Sida.

- Hyper & polyclonale:  
• maladie auto-immune.  
• Syndrome inflammatoire.

- Hyper & monoclonale: (2 cancers)

① maladie de Kahler:

- Hyperprotéidémie.
- pic monoclonal.
- augmentation de Ig A et IgG.
- présence dans les urines de la protéine

Bence-Jones

→ excès de chaînes légères dans les urines

② Maladie de Waldenström:

- hyperprotéidémie.
- pic monoclonal.
- augmentation de IgM.
- Bence-Jones dans les urines

• EFAB → 2 chaînes légères + 2 moitiés NH<sub>2</sub>  
fine et reconnaît les antigènes

• 1Fc → 2 moitiés C<sub>H</sub>

fine le capot, Reconnaît les Récepteurs  
Transféré à travers la barrière placentaire

## Métabolisme des Acides Aminés

→ AA indispensables:

Met - deu - Val - Lys - Ile - phe - Trp  
Thr

→ AA cétoformateurs:

deu, Ile, phe, Tyr.

→ AA gluciformateurs:

Ile, phe, Tyr.

• Métabolisme:

• Décarboxylation:

Histidine → Histamine  
Glutamate → GABA.

• Glycine:

permet la synthèse du Glutathion et bases puriques.

• Méthionine:

donneur du groupement Methyl., permet la synthèse de cystéine.

• Sérine:

permet la synthèse de cystéine.

• Aspartate:

permet la synthèse de l'asparagine et bases puriques et pyrimidiques.

• Cycle de l'urée:

Lieu: Foie.

AA: Aspartate, Glutamate, Argénine  
(produits: urée + recyclage de l'ornithine)

• AA aromatiques:

phe → Tyr.

phé Hydroxylase

→ déficit Enzymatique → phénylcétonurie.

→ Tyr = Transport les Hormones Thyroïdiennes et catécholamines et mélanine.  
dégrader en fumarate et Acéto Acétate.

• Glutamate:

- transport l'ammoniaque.
- synthèse de Glutamine.
- " des bases puriques.

• Bases puriques → Glycine, Aspartate, Glutamate

• Glutathion: → Glutamate, Glycine, cystéine



## Les lipides

### A) Structure

- 3 acides gras indispensables : A. linoléique  $\omega_6$   
A. linoléique  $\omega_3$   
A. arachidonique  $\omega_6$

Il existe 4 types de Lpp :

- Chylomicron  $\rightarrow$  ne migre pas à l'EP
- VLDL  $\rightarrow$  position  $\rho$
- LDL  $\rightarrow$  position  $\beta$
- HDL  $\rightarrow$  position  $\alpha$ .

$\rightarrow$  des lipoprotéines ont pour rôle : Transport des lipides insolubles.

Enveloppe externe des Lpp :

- apoprotéines - cholestérol libre, phospholipides

Enveloppe interne : Hydrophobe

TAG + cholestérol estérifié.

### Caractères des Lpp :

$\rightarrow$  Chylomicrons : - Transport des TAG exogènes  
- constitué de : Apo B<sub>48</sub>

$\rightarrow$  VLDL : - Transport des TAG endogènes.  
- constitué de : Apo B<sub>100</sub>

$\rightarrow$  HDL : - Transporte le cholestérol et les phospholipides  
- constitué de : Apo A<sub>I</sub> + Apo A<sub>II</sub>

$\rightarrow$  LDL : - Transporte le cholestérol.  
- constitué de : Apo B<sub>100</sub>

RI : cholest  $\rightarrow$  du foie  $\rightarrow$  LDL (cholest atherogène)  
de la C  $\rightarrow$  foie (cholest anti athero)  
HDL

Il existe une Lpp mineure : LP(a)

- $\rightarrow$  c'est une LDL associée à une apo(a)
- $\rightarrow$  migration  $\beta$ .
- $\rightarrow$  fabriquée par le foie.
- $\rightarrow$  Taux génétiquement déterminé ; atherogène et Thrombogène
- $\rightarrow$  résiste à tous traitements diététiques sauf l'acide nicotinique.

### Les différents types des Apo :

Type	Lieu de synthèse	Rôle
Apo A <sub>I</sub>	- intestin - foie	- Activer de LCAT $\uparrow$ Enz.
Apo A <sub>II</sub>	- intestin - foie	- Rôle structural.
Apo A <sub>IV</sub>	- intestin	- emballage des TAG exogènes.
Apo B <sub>48</sub>	- intestin	- emballage des TAG exogènes.
Apo B <sub>100</sub>	- foie	- reconnaît récepteurs à LDL (récepteurs B/E).
Apo C	- foie	C <sub>I</sub> : activateur LCAT $\uparrow$ inhibe CETP C <sub>II</sub> : activateur de Lpp C <sub>III</sub> : inhibiteur.
Apo E	- intestin - foie	- reconnaît les Récepteurs (B/E) et récepteurs LRP

$\rightarrow$  on l'appelle (B/E) puisque reçoit B<sub>100</sub> et E

### Digestion

des Enz de la digestion sont :

- lipase pancréatique : dégrade les TAG.
- phospholipase : dégrade les Phospholipides.
- cholestérol esterase : dégrade le cholestérol.

$\Rightarrow$  les AG courts + glycérols passent directement dans le sang ; les autres éléments sont absorbés et resynthétisés dans les lipoprotéines.

### B) Métabolisme

#### 1- acides gras

#### Biosynthèse / Lipogenèse

- dans toutes les cellules, surtout le foie.
- cytosol, au delà de 16 atomes d'allongement se fait dans RE.
- précurseur : Acétyl CoA (2C)
- intermédiaire obligatoire : Malonyl CoA (3C)

Acétyl CoA  $\rightarrow$  Malonyl CoA.

$\rightarrow$  Acétyl CoA carboxylase.

Co Enz = Biotine.

- c'est l'enzyme clé de la Biosynthèse, elle est allostérique.



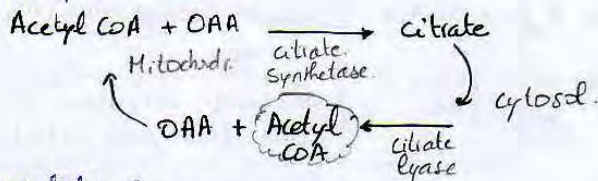
il existe une autre enzyme. Complexe = AG synthétase  
formée de 2 SU ; chaque SU a toute 7 enzymes  
+ une protéine = AcP

### Composés essentiels de la lipogenèse :

- Energie : ATP
- pouvoir réducteur : NADPH<sub>2</sub>
- précurseur : Acetyl CoA.

### ! PS :

des précurseurs sont dans la mitochondrie ; ils doivent être transportés dans le cytosol grâce au "système citrate".



### Régulation :

- Citrate = activateur.
- Acetyl CoA → Stimulé par : insuline  
Carboxylase → inhibée par : glucagon.

### → Lipolyse : = $\beta$ oxydation

- pas dans toutes les  $\phi$
- Lieu : Mitochondrie mais les 2 premières étapes sont cytosoliques.

• Produit final : Acetyl CoA.

### • Les deux étapes cytosoliques

- Activation des AG par CoA  $\Rightarrow$  on obtient Acetyl CoA
- Transformation de l'Acetyl CoA vers la Mitochondrie par système carnitine.  
utilise 3 Enz :  
2 - Transférases.  
1 - Translocase.

• il existe 04 étapes pour un tour de dégradation :

- 1 → Déshydrogénation (FAD).  $\rightarrow$  enlève 2 C
  - 2 → Hydratation
  - 3 → Déshydrogénation (NAD)
  - 4 → Thiolyse.
- Helice de Lyman

• produits obtenus à partir d'un tour :

- 1 Acetyl CoA
- 1 FADH<sub>2</sub>
- 1 NADH<sub>2</sub>.

AG insaturé  $\Rightarrow$   
au moins un FADH<sub>2</sub>  
avec double liaison

### R! $\Rightarrow$

la dégradation des AG impaires produit  
" Propionyl CoA "

### • Devenir de l'Acetyl CoA :

- Cycle de KREBS
- Synthèse du cholestérol.
- Lipogenèse.
- Cétogenèse.

### → Cétogenèse : phénomène physiologique.

- Lieu : Mitochondrie du foie.
- il existe 3 corps cétoniques :

- Aceto Acétate
  - Acetone
  - Hydroxybutyrate.
- $\rightarrow$  utilisés par le cœur et la muscle en présence du Glucose

• la cétogenèse devient pathologique par dégradation excessive d'AG chez les diabétiques.

### → 3 signes biologiques :

- Hypercetonémie
- cétonurie
- Acidose Sanguine.

## 2 - Les Triglycérides :

### → Catabolisme :

il existe 3 types d'enzymes qui dégradent 3 types de TAG.

LPL : Dégrade les TAG contenus dans les LPP dans le sang.

- Stimulée par : insuline, Héparine
- inhibée par : protamine.

TG Lipase Hormono sensible : Dégrade les TG de réserve qui se trouve dans TA et foie.

- Stimulée par : glucagon, adrénaline
- inhibée par : insuline.

Lipase pancréatique : Dégrade le TAG d'origine alimentaire dans l'intestin.

### → Biosynthèse :

- la voie d'acide phosphatidique, se déroule dans le foie + TAdipeux
- Voie de monoglycérides, se déroule dans l'intestin.

## 3 - Cholestérol :

### → Biosynthèse :

- toutes les  $\phi$  nucléées peuvent synthétiser du cholestérol.
- Lieu : RE.
- précurseur : Acetyl CoA



Acetyl CoA + Acetyl CoA  $\rightarrow$  Aceto Acetyl CoA  
 Aceto Acetyl CoA +  $\rightarrow$  HMG CoA  
 HMG CoA synthétase  
 Les 2 réactions sont communes entre la  
 cétogénèse et synthèse du cholestérol

HMG CoA  $\xrightarrow{\text{HMG CoA réductase}}$  Mevaldate  
 Mevaldate  $\xrightarrow{\text{HMG CoA réductase}}$  Mevalonate

### ! HMG CoA réductase:

- la plus importante
- active sous forme de phosphorylée
- Stimulée par **insuline**
- Inhibée par **Glucagon + Hormones de la thyroïde; Mevalonate**

### → Stockage ou esterification du cholestérol:

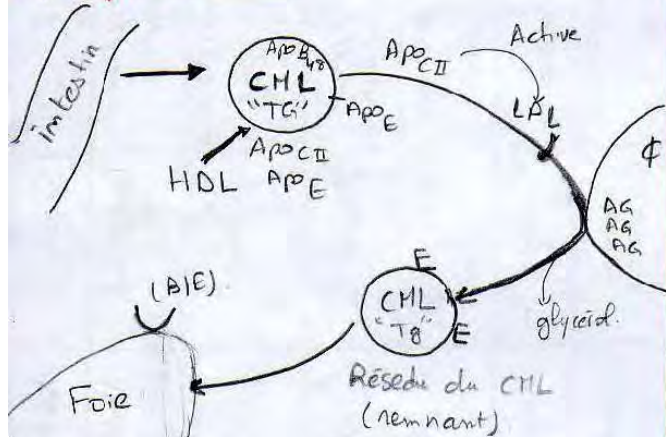
- au niveau du Tissue ou  $\Phi$   $\rightarrow$  ACAT
- " " du sang ou LPP  $\rightarrow$  LCAT.

### → Dégradation du Cholestérol:

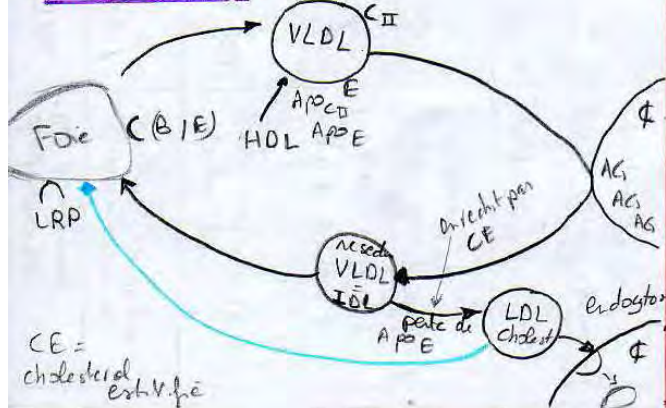
Aboute à la formation des Selles biliaires au niveau du foie.

## 3-Lipoprotéine:

### → Chylomicrons:



### → VLDL et LDL:



• **IDL**: Riches en TG et cholestérol.

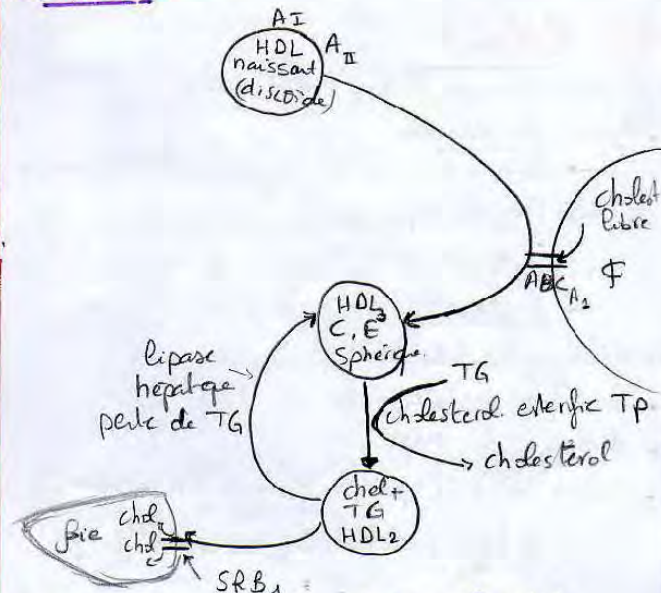
• **LDL**: proviennent des IDL

• **LDL**: sont endocyté par la  $\Phi$

### Régulation des LDL:

- L'augmentation du cholestérol intra  $\Phi$  :
  - $\rightarrow$  inhibe la HMG CoA réductase.
  - $\rightarrow$  Stimule la LCAT pour stocker le cholest.
  - $\rightarrow$  inhibe la synthèse des Receptes LDL.
- L'augmentation du cholestérol alimentaire :
  - $\rightarrow$  inhibe la synthèse endogène du cholestérol

### → HDL:



- Il existe 2 protéines de Transfert : CETP et PLTP.
- La LPL synthétisée par le muscle + l'adipose
- La LCAT synthétisée par le foie
- Le HDL n'est pas internalisé dans le foie contrairement au LDL
- ABCA1  $\rightarrow$  récepteur d'efflux
- SRB1  $\rightarrow$  " d'efflux
- Lipase hépatique a la même structure que la LPL
- Les LRP reconnaissent les ApoE et les récepteurs B/E reconnaissent ApoE + ApoB100
- caractéristiques des LRP :
  - Siège au niveau du foie.
  - reconnaissent ApoE
  - capte les résidus des chylomicrons + VLDL



- il existe un 5<sup>ème</sup> récepteur qu'on appelle récepteur "poubelle" → SCAVENGER de classe A ; exprimé par les macrophages.  
→ deviennent volumineuses car elles n'ont pas de régulation du cholestérol.
- Tout déséquilibre entre l'afflux et l'efflux provoque une Athérosclérose qui va se compliquer :
  - AVC : accident vasculaire cérébral & artère cervicale ou Hémingée.
  - IDM : infarctus du Myocarde & artère coronaire
  - Artérites de mbr inférieur & artères des membres inférieurs

### c) Bilan :

- paramètres du Bilan Lipidique :
- Aspect du Serum :
  - clair : normal ou hypercholestérolémie
  - Troublé : hypertriglycéridémie ou mixte hyperTG + hypercholest
  - Lactescent : excès de chylomicrons
- dosage du cholestérol.
- dosage des TG.
- dosage des HDL.
- calcul du LDL par la formule FRIEDWALD.  

$$LDL = \text{cholest} - \left( HDL + \frac{TG}{5} \right)$$
- ! la formule n'est pas valable si  $TG > 4$
- Le Taux de HDL est corrélé aux Apo A I
- " " LDL " " " Apo B  
on peut doser Apo B au lieu de LDL.

### Indice d'Athérogénicité :

$$\frac{LDL}{HDL} ; \frac{\text{cholest}}{HDL} ; \frac{Apo B}{Apo A I}$$

(plus le rapport est ↑ plus il est mauvais).

- $\begin{cases} HDL \uparrow \\ LDL \downarrow \end{cases} \Rightarrow$  pas de risque Athérogène.
- $\begin{cases} HDL \downarrow \\ LDL \uparrow \end{cases} \Rightarrow$  risque athérogène.

### D) Pathologies Lipidiques :

Dyslipidémie  $\begin{cases} \rightarrow \text{Hyper} \\ \rightarrow \text{Hypo} \end{cases}$   $\begin{cases} \text{primitive (génétique)} \\ \text{ou secondaire} \end{cases}$

### Variations physiologiques :

- Sportif : cholestérol ↓
- Grossesse : cholestérol + TG ↑
- après accouchement : cholestérol ↓
- cholestérol augmente avec l'âge.
- Rapport  $\frac{LDL}{HDL}$  est diminué chez la femme & cela jusqu'à la ménopause, car l'œstrogène font augmenter HDL.

### → Hyperlipidémie primaire :

Type	Definition	Serum	cholestérol	TAG	électrophorèse lipodogramme
Type I	- hyper chylémicronémie - hyper TG endogène.	Lactescent	Normal	Taux ↑	- chylomicrons au voisinage du dépôt.
Type II <sub>a</sub> ! Taux Athero	- hyper β lipoprotéinémie - hyper cholest pure familiale.	clair	↑	normal	Pique en augmentati β (LDL)
Type II <sub>b</sub>	- hyper pré β + hyper β - hyper lipidémie mixte	Troublé	↑	↑	Pique β et pré β (VLDL et LDL).
Type III ! Taux Athero	- hyper lipidémie mixte - Broad-β disease	Troublé	↑	↑	fusion des β et pré β (Broad).
Type IV	- hyper pré β - hyper TG endogène	Troublé	normal	↑	Pique pré β
Type V	- hyper chylémicronémie - hyper pré β - hyper TG mixte	Lactescent.	normal	↑	- présence de chylomicrons - pique pré β



### Anomalies génétiques :

Type I : mutation du gène de la lipoprotéase  
- mutation du gène de Apo CII.

Type IIa : mutation du gène du Récepteur LDL  
- " " " " Apo B<sub>100</sub>

Type III : il existe 3 types d'Apo E : E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> et E<sub>3</sub>  
→ d'homozygotie E<sub>2</sub>/E<sub>2</sub> est associée au Type III

### Cas particuliers :

- Hyper HDL (hyper α) par mutation du gène de CETP doit être respectée car elle est anti athérogène ← j'ai pas compris

### → Hyperlipidémie secondaire :

#### Hypercholestérolémie :

causée par :  
- Hypothyroïdie  
- Syndrome néphrotique  
- Syndrome de cholestase  
- prise des diurétiques.

#### Hypertriglycéridémie :

causée par :  
- Syndrome néphrotique.  
- Obésité.  
- Diabète  
- insuffisance rénale.  
- Alcoolisme

#### Autres causes :

Syndrome métabolique → définit par :

Biologique : ↑ TAG, ↑ glycémie, ↓ HDL

Clinique : Hypertension avec ↑ du Tour des Hanches.

### → Hypo α Lipoprotéinémie primaire

causée par :  
- Déficit en Apo A<sub>1</sub> / C<sub>III</sub>  
- Maladie des yeux des poissons.  
- Déficit en LCAT.  
- Maladie de TANGIER : Hyper catabolisme des HDL, mutation du gène

! sont très athérogènes ces HDL.

### Cas particuliers :

Hypo β : cause : mutation du gène Apo B<sub>100</sub>  
conséquence : protéine tronquée (courte)

### → Hypolipidémie secondaire

- Baisse de Cholestérol (hyperthyroïdie)  
(un Bilan Thyroïdien est toujours nécessaire en cas de Bilan Lipidique perturbé)

#### Autres causes

- mal nutrition  
- cancer  
- Hémopathie  
- insuffisance Hépatique (Hypo cholest +)  
Hypo TAG

### Additifs :

• APOC<sub>I</sub> : inhibe CETP.

• HMG CoA réductase est inhibée par :  
Mevalonate + cholestérol.

• le cholestérol est le précurseur de :

- des Hormones stéroïdes.

- Vitamine D

- Selles biliaires.

• Lp<sub>1</sub> est une protéine d'assemblage et de sécrétion de LPP riche en TG

→ en cas de déficit : maladie à β lipoprotéinémie, avec absence de CHL et de VDL.

• le cholestérol est estuifié par LCAT



## des Vitamines

- Substance organique non protéique sans valeur énergétique.
- Nécessaires à l'organisme à doses minimales
- Apportées par l'alimentation (ne sont pas synthétisées par l'organisme).
- On les classe selon la solubilité :

FAKED

! Notion d'hypervitaminose existe seulement pour les liposolubles.

→ Liposolubles : K, A, D, E, F. sont stockés et ont un métabolisme long.  
→ Hydrosolubles : B et C. rapidement éliminés, non stockés sauf B<sub>12</sub>.

### Absorption des Vitamines

- La majorité sont absorbées dans le duodénum et jéjunum sauf C et B<sub>12</sub> → Ileum
- Les liposolubles sont " avec les graisses.
- La B<sub>12</sub> nécessite un facteur intrinsèque (glycoprotéine) fabriqué par l'estomac pour être absorbée → donc en cas de gastrectomie ⇒ carence en B<sub>12</sub>.

### Sources des Vitamines

- 7-déshydrocholesterol : précurseur de Vitamine D<sub>3</sub> dans la peau grâce aux UV
- Flore bactérienne intestinale : Vitamine K<sub>2</sub>.
- Tryptophane : Vitamine B<sub>3</sub> elle est synthétisée au 2/3 par Tryptophane.

### Fonctions Biochimiques

#### ① Fonctions de Co-Enz : B, C, E et K

Vit	Nom chimique	Forme active	Rôle	Carence.
B <sub>1</sub>	Thiamine	Thiamine - pyrophosphate	Synthèse de l'ACh.	Béri - Béri
B <sub>2</sub>	Riboflavine	FAD - FMN	• Coenzyme du CK et chaîne respiratoire et de la Xanthine oxydase • Métabolisme des bases puriques	/
B <sub>3</sub>	Niacine	NAD, NADP	• Réparation d'ADN • Voie pentoses phosphate	La pellagre
B <sub>5</sub>	Acide pantoïque	Coenzyme A	• Biosynthèse des AG et hormones stéroïdes.	/
B <sub>6</sub>	Péridoxine	phosphate-2-péridoxal	• catabolisme des AA	/
B <sub>7</sub>	Biotine	Carboxy Biotine	Synthèse des AG	/
B <sub>9</sub>	Acide folique	Tetra-Hydrofolate	Synthèse des bases puriques	Anémie Mégalo-cytoblastique.
B <sub>12</sub>	Cobalamine	• Methyl-cobalamine • 5'-desoxy adenosyl-cobalamine	Stimule la synthèse des GR (AVEC B <sub>9</sub> ) - Transportée dans le sang vers le foie par Transcobalamine I	
K	/	/	- Anti-hémorragique - implique des E <sup>se</sup> des facteurs de coagulation	



<b>E</b>	/	$\alpha$ -Tocophérol	• Anti Oxydant, fertilité.	/
<b>C</b>	Acide Ascorbique	déshydro-ascorbique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-oxydant</li> <li>- Biosynthèse de Noradrénaline</li> <li>- Augmente l'absorption du Fer</li> <li>- Biosynthèse du collagène</li> </ul>	/

## ② Fonctions Hormonales :

<b>A</b>	Rétinol	11-cis-Rétinol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse de Rhodopsine</li> <li>• Anti-cancéreux</li> <li>• Régulation d'expression génétique.</li> </ul>	
<b>D</b>	Cholécalciférol	1,25-dihydroxy-cholécalciférol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmente l'absorption du <math>Ca^{2+}</math></li> <li>- fixation du <math>Ca^{2+}</math> sur les Os.</li> </ul>	

Métabolisme de  $D_3$  : 80% dermique, 20% Alimentaire

- L'absorption intestinale de la Vit D est suivie par son Transport plasmatique par ~~le sang~~ vers le foie par vit D BP
- Elle subit 2 Hydroxydations successives, hépatique grâce à une 25-hydroxylase  
ensuite rénale grâce à une 1- $\alpha$ -hydroxylase  $\Rightarrow$  on obtient la forme active 1,25-hydroxy  $D_3$

## Pathologies :

- chez l'adulte : ostéomalacie.
- " le nourissant : Rachitisme cananéien.

## • Rachitisme génétique :

Type I : Autosomal dominant  $\Rightarrow$  due à un déficit en 1- $\alpha$ -hydroxylase rénale.

Type II : Autosomal récessif.  $\Rightarrow$  Absence des récepteurs à la Vit D  
 $\rightarrow$  Rachitisme vitamino résistant.

## Les Carences :

- perte de vitamines.
- augmentation des besoins.
- carence d'apport.
- prise des anti-vitamines.

Avidine : Empêche l'absorption de B8, on la trouve dans le blanc d'œuf cru.

Thiaminase : Détruit la B1, trouvée dans la chair des poissons d'eau douce.

Coumarine : Anti-Coagulants, Anti-vitamines K.



## Équilibre Acido Basique

$7,38 < \text{pH du sang} < 7,42$

Production métabolique d'Acide:

- Les acides Volatiles ( $\text{CO}_2$ ) sont les plus Nbrx
- Les acides fixes Les Moins nbrx (corps cétonique)
- Acide lactique.

### → les signes de défense:

#### ① Les Tampons chimiques

##### a. → system carbonique. bicarbonate ( $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ )

- Le system le plus abondant → le Meilleur.
- Intra et Extra cellule.
- dit ouvert (contrôle par les poumons et le Rein)
- Fonctionne avec une Eng: Anhydrase carbonique

##### b. → systeme Hémo-globine / oxy-hémo-globine:

- le principal tampon Intra cellule.
- d'oxygénation de l'Hb favorise la libération de  $\text{H}^+$
- toute Anémie Ralentit l'EAB.

##### c. → Systeme protéine:

- grâce au groupement Iminodiol d'Histidine

#### ② Les poumons:

- Action Rapide mais limitée dans le temps.
- Hyperventile ou Hypoventile → augmente ou diminue le  $\text{PCO}_2$ .

#### ③ Le Rein:

- Action tardive, lente, durable.
- deux Actions: → excrétion de  $\text{H}^+$  S/F:
  - Ammonium.
  - Acidité titrable
- Les deux actions se font au même temps. → Réabsorption de  $\text{HCO}_3^-$

### → Equation d'Henderson - Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\alpha \cdot \text{PCO}_2} \Rightarrow \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{PCO}_2} = \frac{a}{b}$$

$$= \frac{\text{Rein}}{\text{Poumons}} = \frac{\text{métabolique}}{\text{Respiratoire}}$$

$\text{pH} \downarrow$  acidose  $\Rightarrow$  a  $\downarrow$  ou b  $\uparrow$   
 acidose Métabolique      Acidose Respiratoire

$\text{pH} \uparrow$  alcalose  $\Rightarrow$  a  $\uparrow$  ou b  $\downarrow$   
 alcalose Métabolique      Alcalose respiratoire

### → les pathologies:

#### • Acidose Métabolique:

- due à une diminution de  $\text{HCO}_3^-$

#### • Le trou anionique:

est la différence les cations et les anions:  
 $\text{TA} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$

- TA élevée → Gain d'acide

- des chlorures sont normaux puisque le  $\text{HCO}_3^-$  n'est pas compensé avec  $\text{Cl}^-$ .

- accumulation de l'anion fixe ou organique.

#### → des causes (exemple: étiologie)

- diabète → acido-cétose diabétique.
- insuffisance rénale.
- intoxication à l'aspirine ou au Méthanol
- jeûne prolongé.
- Glycogénose de Type I → Hyperlactéolémie
- Alcoolisme.

- TA normal: → perte de  $\text{HCO}_3^-$  TA = 11

- des chlorures sont élevés puisque ils compensent la  $\downarrow$  de  $\text{HCO}_3^-$

- pas d'accumulation d'anions.

#### → des causes:

- Acidose tubulaire
- diarrhée.
- tumeur intestinale
- Inhibiteur de l'Anhydrase carbonique (intervient dans le 1er tampon.

#### → La réponse de l'organisme: (défense)

- Tampon chimique.
- Action des poumons → **Hyperventilation**
- Action de rein → excrétion de  $\text{H}^+$  et réabsorption de  $\text{HCO}_3^-$  (Quand le Rein n'est pas valide → que les 2 premières actions)

- ! au cours des acidoses métaboliques → ③ d'affaiblissement de l'hémo-globine pour  $\text{O}_2$

#### • Alcalose Métabolique

due à une élévation de  $\text{HCO}_3^-$

#### → causes:

- manque de chlore
- manque de potassium.
- déshydratation extra cellule.

#### → des causes corrigées par le chlore:

- Vomissement.
- aspiration gastrique.
- Les diurétiques.

#### → Les causes non corrigées par le chlore:

- Hormonale → Syndrome de Cushing
- Rénale → Syndrome de Conn
- Héritaires → Syndrome de Bartter



- Estimation de  $PCO_2$  cas d'Acidose M.

$$PCO_2 = (HCO_3^- \times 1,5) + 8$$

- Estimation de  $PCO_2$  cas d'Alcalose M.

$$PCO_2 = (HCO_3^- \times 0,7) + 21$$

- Acidose Respiratoire :  $\rightarrow \uparrow$  de  $PCO_2$

$\rightarrow$  causes : destruction respiratoire.

- l'asthme.

$\rightarrow$  corrigée par :  $\uparrow$   $H^+$  Rénal donc  $HCO_3^-$  des le sang  $\uparrow$   
 $\uparrow$  de la ventilation

Intervention : Tampon chimique + Acin. + paumes

- Alcalose Respiratoire :

d'anomalie acido basique la plus fréquente.

$\rightarrow$  les causes :

anémie ; pneumonies ; Altitudes.

! Un PH normal n'élimine pas une pathologie  
Acido-Basique

	PH	$HCO_3^-$	$PCO_2$	$K^+$	$Cl^-$
Acidose Méta	$\searrow$	$\searrow$	$\searrow$	$\nearrow$	selon TA
Alcalose Méta	$\nearrow$	$\nearrow$	$\nearrow$	$\searrow$	$\searrow$ <sup>gls</sup>
Acidose Respi	$\searrow$	$\nearrow$	$\nearrow$	$\nearrow$	$\searrow$
Alcalose Respi	$\nearrow$	$\searrow$	$\searrow$	$\searrow$	$\nearrow$



Voici

- Régulation de la sécrétion : des ~~stimuli~~ de régulation.

1. Biosynthese
2. Storage
3. Excretion
4. Reproduction
5. Signaling
6. Sensory perception

- 3- ~~Transpiration~~  
4- ~~Respiration~~ } Transport.  
Trophique.

## • Destinées des Hormones :

Après action de l'Hormone, soit.

- H détruite ou dégradée (fonctionne 1 fois)

- H inactivée par endocytose de H-R

- H métabolise

! seule l'hormone libre peut être active

## ② Notion de Récepteurs :

- il existe 2 types de récepteurs membranaires et intracellulaires (nucléaires ou cytosoliques).

- R Membranaires:  $\bar{H}$  hydrosolubles

- action lente

Durable

- Modification

1

- Recepteur Intra cellulaire - Hydrophobe.

- action précoce

- brève et rapide

Modificazioni qualitative

— 100 —

- Caractéristiques communes aux A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub>

- Spécificité
- Haute affinité
- réversibilité
- nbr de Récepteurs limités

↳ il peut diminuer par régulation

- un récepteur est toujours de nature protéique  
Dégradé par protéase.

### • Rôle des Récepteurs :

- Rôle des H<sub>2</sub>O
  - Fixe et reconnaît spécifiquement les H<sub>2</sub>

→ rythme circadien de Cortisol.

→ Rythme menstruel : oestro et progest

- Transfert de l'information.

- de KD %

- Représente la concentration de l' $H$  par rapport à la mobilité des sites des R occupés.

• Mesure l'affinité des Recepteurs pour  $H^+$

Valable pour les Transporteurs.

- Une modification de  $pH$  entraîne des modifications proportionnelles dans la Qtt des R occupés.

La Réponse Hormonale est proportionnelle au n° des Récepteurs occupés.



- Une seule  $H$  peut avoir plusieurs types de R et provoquer des réponses Diff (Ex: Ach)
- Diff  $H$  peuvent se lier à des R de même classe et provoquer le même effet, ex: Glucagon, adrénaline, ACTH  $\rightarrow$  effet de dégradation du glycogène.

### ③ Transporteurs :

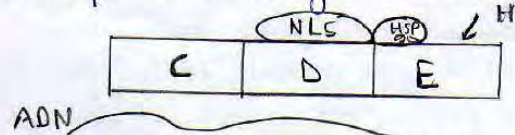
- Les  $H$  Hydrosolubles n'ont pas de Transporteurs.
- Les  $H$  liposolubles ont des Transporteurs, soit spécifique, ou Non spécifique.
- Caractéristiques des Transporteurs :
  - De Nature protéique
  - il est de concentration variable.
  - taille moyenne de ~~65~~ 65 KD.
- Un Transporteur non spécifique a un Nbr de liaisons  $\uparrow$  mais avec faible affinité.
- Un Transporteur spécifique a un Nbr de liaisons  $\downarrow$  mais avec forte affinité.
- Si [Transporteur]  $\downarrow \Rightarrow$  [Hormone libre]  $\uparrow$
- Si [Hormone]  $\uparrow \Rightarrow$  capacité de fixation du Transport  $\downarrow$
- Rôle du complexe H-R :
  - Forme de stockage de  $H$
  - Il protège des  $H$  contre la dégradation et l'élimination rénale

## II) - Recepteurs Nucléaires :

- Le ligand = Hormones liposolubles  $\& T_3$ , Hormones stéroïdes, vitamine D, vitamine A
- $T_3$  et Vit A, D sont des récepteurs localisés dans le Noyau avant l'arrivée de l'Hormone et dans ces récepteurs, il n'y a pas de HSP90
- ~~Hormones stéroïdes~~ Hormones stéroïdes : des récepteurs sont dans le cytosol avant l'arrivée de  $H$  elles sont associées au HSP90. après l'arrivée de l'Hormone le complexe H.R se déplace vers le Noyau.

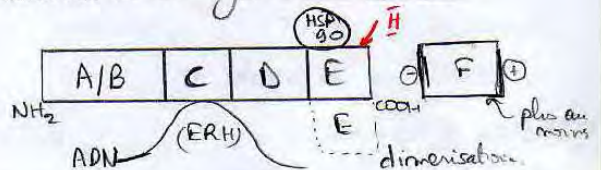
### Rôle des HSP90 :

- maintient le récepteur inactif, en se fixant sur le domaine 'E' pour masquer le domaine 'C' et l'empêcher de réagir avec l'ADN.



- protège le récepteur contre la dégradation par les protéases
- sont des molécules chaperones qui interviennent dans la conformation correcte des récepteurs, lors de la biosynthèse cytosolique.

$\rightarrow$  Schémas de la conformation correcte :



F = facultatif.

ERH = élément de régulation d'Hormone.

- la réponse des récepteurs nucléaires à l'arrivée de  $H$  se traduit par la transcription du gène spécifique "ERH"
- Les récepteurs stéroïdes présentent des homologies de séquence entre eux surtout dans le domaine E et C.

### Rôle des domaines :

D :

- permet l'adressage du récepteur dans le Noyau grâce à une séquence "NLS" contenue dans ce domaine ; elle est reconnue par les Kariophérines. au Niveau du cytosol. pour la Translocation nucléaire il faut une interaction : Nucléoprotéine - Kariophérine.

AB :

- Régule la Transcription grâce à un facteur TAF<sub>1</sub> (le domaine 'E' régule aussi grâce au facteur TAF<sub>2</sub>).



E: Il existe 2 types de sequence.

- Sequence Spécifique (variable Non conservée)  
elles sont respo de la spécificité de liaison.
- Sequence Non spécifique (invariable, conservée).  
elles sont respo de la conformation commune de R; se sont les plus nbreux.

R56: Fixe et reconnaît spécifiquement l'H

- Régulation de la Transcription. (TAF<sub>2</sub>)
- Dimerisation. gène AGC

gerle AGCCG

C : R36 : liaison avec P'ADN. (E.R.H.)

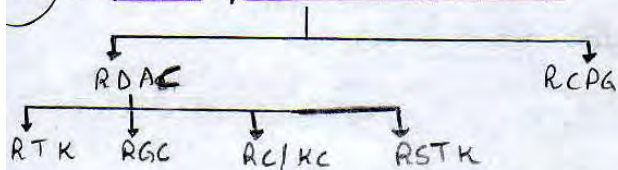
↳ Les séquences de transcription, sont diff d'une  $T_i$  à une autre, de 10-15 paires de Base, c'est une séquence signal.

- Deux régions de "C" réagissent avec "ERH". Cette région s'appel.  $\frac{2}{3}$  Digits de zinc. chaque digit est formé de 4 cys. et 1 molécule de zinc. qui la stabilise.

Remarques:

- pour les R stéroïdes, les EAH sont des séquences répétées et inversées.  $\rightarrow$  palindromiques.
- pour les R de  $T_3$ , sont des séquences répétées  $\rightarrow$  Non palindromiques.
- Le 'E' porte la spécificité de l'association et le 'C' de l'action.
- Il n'y a pas de compétition entre  $H$  et  $HSP_{90}$ .
- Avant l'arrivée de l'hormone, le récepteur est faiblement lié à l'ADN par le domaine "C", Après l'arrivée de l'H il est fortement lié.

### III) - Les récepteurs membranaires :



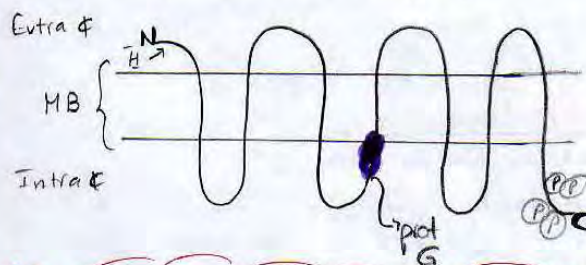
① RCPG 号

Structure : Caractérisée par la présence de 7 domaines Transmembranaires

- le ligand =  $\bar{H}$  Hydrosolubles : adrénaline  
glucagon, ADH.

- IP existe 3 nêgias :

- N Terminal (extra  $\Phi$ ) : fine et reconnait spécifiquement l' $\text{H}^+$ .
- Région Transmembranaire Transfert de l'info = Transduction
- Région C Terminal (intra  $\Phi$ ) : régulation par phosphorylation + Rep force.

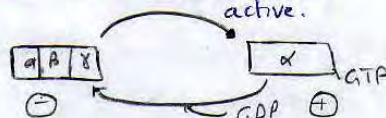
 $R! =$ 

- pour recepte nucleaire  $\Rightarrow$  H se fixe sur C terminal.
- " " " " " " " " N "

B) - proteine G :

Sont formées de 3 s/u :  $\alpha, \beta, \gamma$

- Forme Trimérique = inactive.
- Monomérique = ( $\alpha$  fixant GTP) = forme active.



- Arret de Signal



- $\alpha$  est due à l'activité GTPase, cette Hydrolyse est activée par RGS.  
(c'est l'hélice 3 et 4 qui interagissent avec la SH  $\alpha$ ).
- Du côté  $\text{NH}_2$  on a  $\beta$ , du côté  $\text{COOH}$  on a les effecteurs.
  - $\beta$ 
    - $\beta$ - $\gamma$  - effecteur
  - $\alpha$ 
    - AC
    - PLC

- des Types de protéine G :

GS  $\rightarrow$   $\alpha$ S  $\xrightarrow{+}$  Adenyl cyclase  $\rightarrow$   $R_p$  Adrenegrip

$G I \rightarrow \alpha_i \xrightarrow{\ominus} \text{''} \rightarrow R \alpha_i \text{ Adrenocortique}$

GG  $\rightarrow$   $\alpha$   $\xrightarrow{+}$  PLC  $\rightarrow$  R $\alpha$ 1 Adrenocortical

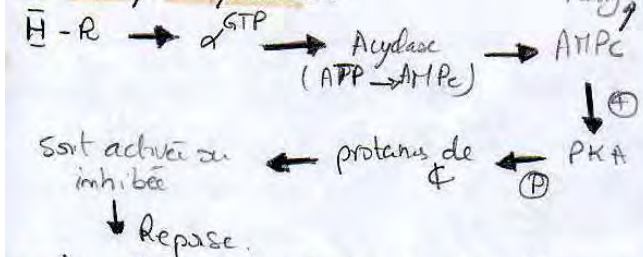


- Il existe un polymorphisme génétique pour les protéines G
- Il existe 09 types de  $\delta$  diff ; 4 types de  $\beta$  et 30 types de  $\alpha$
- Dans la SIU  $\alpha$  il y'a 10% d'Aa variables et 90% identiques.
  - ↑ Spécificité interaction avec R diff et effecteurs diff.
  - ↑ Homologie "ppt communes" GTPase, échange GTP-GDP, liaison  $\beta$  &  $\gamma$

### C) Effecteurs :

Sont en Nbr de deux :

#### ① Adényle Cyclases :



- dans le circuit PKA et A cyclase sont les m pour toutes les Hormones ; seules les protéines phosphorylées sont diff.

! Si le glucagon active la PG synthétase inhibitrice de glycogénolyse

#### ② Phospholipase C :

Dégrade un Lipide Membranaire "IP<sub>2</sub>" en : IP<sub>3</sub> et DAG ⇒ augmentation de Ca<sup>2+</sup> intra & liposoluble. Ne quitte pas la mb. Hydro-soluble quitte la mb mobile.

#### ⇒ IP<sub>3</sub> :

fixation de l'IP<sub>3</sub> sur son récepteur va induire le blocage des pompes Ca<sup>2+</sup> ATPase et donc Ca<sup>2+</sup> intra & ↑↑

- Ce Ca<sup>2+</sup> est pris en charge par 3<sup>e</sup> calciprotéines qui se répartissent en 2 groupes :

1<sup>er</sup> groupe : Troponine et calmoduline.

2<sup>em</sup> groupe : Annexine

→ Calmoduline / Ca<sup>2+</sup>

va activer une kinase "PKC"

qui va phosphoryler des prot cytosoliques ⇒ c'est la rep & aures.

### ⇒ DAG :

l'augmentation de Ca<sup>2+</sup> suite à l'activation de IP<sub>3</sub> va activer une autre kinase "PKC" ⇒ inclut l'ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup> au Niveau de Mb. C'était libre cytosolique, puis il se fixe dans la Mb.

⇒ de Repose : Phosphorylation des prot Mb sans

Il existe 7 types de PKC :

- Ca<sup>2+</sup> dpdt : PKC  $\alpha_1$  /  $\beta_1$  /  $\beta_2$  /  $\gamma$
- Ca<sup>2+</sup> idpdt : PKC  $\epsilon$  /  $\delta$  /  $\theta$

### D) Régulation ou dessensibilisation :

c'est la phosphorylation de l'extrémité C-Terminal du R par des Kinases A ou C qui aboutit au blocage des R.

- Il existe 3 mécanismes :

1) Homologue et Hétérologue → tous les types des Récepteurs

2) Spécifique → que les R  $\beta$ -adrinergiques. Phosphorylation de C-Terminal par une BARK provoque la fixation d'une protéine inhibitrice ⇒ endocytose des Récepteurs.  $\beta$ -Arrestine.

R.  $\beta$ -adrinergiques ⇒ utilise PG de types sont les plus Nbreux ; Dessensibilisation spécifique.

### ! Remarque :

Des protéines d'ancrage associées à la kinase "AKAP" délimitent les Reponses AMPc dpdt à des régions sub cellulaires. Spécifiques.

possède 2 régions :

- interaction avec PKA
- Resp de la localisation sub & aures (AMPc 111)

② RDAC : R doté d'activité cytosolique. L'effecteur se trouve à l'intérieur du R. Absence de protéine G :



## A) Recepteurs Tyrosine Kinase (RTK):

- Ligand: facteurs de croissance + Insuline
- Structure:
  - la partie N<sub>terminal</sub> (Extra  $\phi$ aire)  $\Rightarrow$  fixe et reconnaît H
  - partie intermédiaire  $\Rightarrow$  rôle structural.
  - la partie C<sub>terminal</sub>  $\Rightarrow$  formée de 2 régions.
    - Site de régulation: riche en Tyrosine autophosphorylante.
    - Site catalytique: portant en Tyrosine Kinase qui réalise la Transduction.

- Il existe 2 R par chaque Hormone.  
- Les RTK agissent en Double Niveau (dimerisation).  
Repose cytoplasmique et nucléaire  $\rightarrow$  Mitose

### • Mécanisme d'Action:

1. Après fixation d'un ligand sur RTK, il y'a dimerisation du Recepteur.
  2. activation de TKinase.
  3. Autophosphorylation de Tyrosine.
  4. Afflux de protéines cytosoliques signal à domaine SH<sub>2</sub>, SH<sub>3</sub>, PH communs. se sont des motifs structuraux communs qui ont une affinité pour les RTK activés.
- SH<sub>2</sub>: 100 Aa organisé en feuillets  $\beta$  ayant une affinité pour TK activés et les  $\oplus$  Tyrosine.

SH<sub>3</sub>: Idem mais elle est riche en proline

• Une prot peut avoir SH<sub>2</sub> et SH<sub>3</sub> au même temps.

PH: des prot s'associent à des inositides

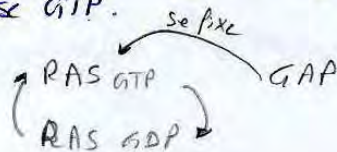
Membranaires, ce qui provoque l'incorporation des protéines sur les MB

• Il existe 2 groupes de prot cytosoliques:

### 1) GAB<sub>2</sub> / Ras:

GAB<sub>2</sub>  $\rightarrow$  Ras  $\rightarrow$  RAF  $\rightarrow$  MAP  $\rightarrow$  (MAP Kinase)

Ras: protéine G monomérique fixant GTP qui sont donc d'activité GTPase après action, l'enclut de signal se fait par Hydrolyse GTP.



• En cas de mutation de RAS substitution de la Gly en position 12  $\Rightarrow$  GAP ne se lie plus à la RAS donc le complexe RAS-GTP reste très actif  $\Rightarrow$  Cancer.

### MAP Kinase:

• Régule la division  $\phi$ aire et les différenciation cellulaire

### 2) PI3K:

Formé de 2 SU  
 $\rightarrow$  P<sub>85</sub>: régulatrice  
 $\rightarrow$  P<sub>110</sub>: catalytique.

## B) Recepteurs Guanylate cyclase:

de second message est  $\phi$  GMP<sub>c</sub> (ligand ANP)

## C) Recepteur couplé à Kinase cytosolique:

Ligand: prolactine et Erythropoéline.

Mécanisme: grâce au JAK  $\rightarrow$  Kinase cytosolique, phosphoryle les facteurs de Transcription au Niveau du Noyau: STAT NLS  
La Rep: croissance et différenciation  $\phi$ aire de  $\phi$  spécifique.

## D) Recepteur Serine Threonine Kinase:

Ligand: TGF $\beta$ .

Mécanisme: après dimerisation  $\rightarrow$   $\oplus$  STK  
 $\rightarrow$  phosphorylation des Facteurs de Transduction  
SMAD  $\rightarrow$  démasquage de NLS + fixation d'un Co-SMAD  $\Rightarrow$  entrée dans le Noyau.  
Repos: inhibition de prolifération  $\phi$ aire.

• Il existe 3 types de SMAD:

R-SMAD

Co-SMAD

I-SMAD  $\Rightarrow$  Empêche la  $\oplus$  NLS des SMAD par les R-STK

$\rightarrow$  Boucle de régulation dite rétro active négative.

Activée par GAB<sub>2</sub> et GEF



## Hormones Hypothalamo - Hypophysaires

- Sont des Neuropeptides + développent staturale pondérale
- Rôle : survie (ADH) et reproduction (FSH)
- Il existe 3 modes de communication entre les neurones et cibles : Synaptique ; Endocrine et paracrine
- Les H hypothalamiques ne sont pas libérées dans la circulation générale  $\Rightarrow$  agissent sur l'hypophyse "paracrine"
- Les H Thalamiques sont libérées en mode pulsatile et les Hypophysaires répondent à un rythme circadien.

• L'Hypophyse est formée de 2 parties : Antéhypophyse et post Hypophyse.  
 $\Rightarrow$  L'Antéhypophyse est une glande relais de l'hypothalamus et amplificatrice.  
 Hypothalamus  $\rightarrow$  Antéhypophyse  $\rightarrow$  glandes

- Il existe une relation vasculaire entre l'Hypothal et l'Anté-Hypophyse système porte
- post Hypophyse est une glande de stockage et libération de deux hormones : ADH et Ocytocine
- La relation est nerveuse entre les 2 structures.

- Les hormones du post peuvent réguler les hormones de l'Anté mais pas l'inverse
- Les H. H. H sont synthétisés sous forme de pré-pro-H inactive, avec du côté N terminal une séquence signal pour traverser la MB du RER  $\Rightarrow$  elle est clivée par une signalase peptidase avant la fin de la biosynthèse du pré-pro-H
- Elle sera maturée par des maturases dans les vésicules golgiennes.

### Mode d'Action des Maturases

- Agissant après Doublet Basique à PH acide (Arg-Arg) (Arg-Lys) (Lys-Arg) (Lys-Lys)
- Il existe 2 types d'Achvite Eng pour les Maturases :
  - Trypsine Like
  - Carboxy peptidase B Like

- pré pro ADH  $\rightarrow$  ProADH  $\xrightarrow{2 \text{ Maturase}}$  ADH + Neurophysine II
- pré pro. ocytocine  $\rightarrow$  pro-ocytocine  $\xrightarrow{2 \text{ Maturase}}$  Ocytocine + Neurophysine I
- ADH et Neurophysine II sont fabriqués par le H gene, m procusent.
- Les Neurophysines sont de structures voisines mais ils ne sont pas de m gene ancestral
- ADH et Ocytocine dérivent d'un m gene mais sont codés par 2 gènes diff

### Les Hormones de post Hypophyse :

des ADH (Vasopressine) et l'ocytocine sont formées de 9 Aa ; des Nonapeptides ils ne diff que par 2 Aa ; ils sont synthétisés au niveau de 2 régions Hypothalamiques NSO, NPV

### 1) Etude d'ADH : H anti diurèse.

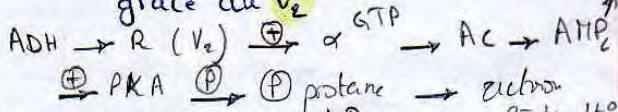
- Il existe sur le plan structural moléculaire 2 types d'ADH : Lysine Vasopressine Animale Arginine " (humaine)
- de mode de stimulation : asynchrone (sans temps précis)
- Mode de libération : continu ; durable soutenu, séquentiel, tonique, alatoire
- Il existe 2 types de neurones à ADH :
  - $\rightarrow$  Axone long : Magnocellulaire qui se termine ds la post Hypophyse
  - $\rightarrow$  Axone court : parvocellulaire qui se termine ds l'Anté.
- Les neurones à ADH ne sont pas tjrs de structure homogène
- Il existe 3 types de récepteurs diff :  $V_1, V_2, V_3$

$V_2 \rightarrow$  RCPG à Adénine cyclase  
 $V_1, V_3 \rightarrow$  RCPG à Phospholipase C, PLC $\beta$   
 à calcium dpt PLC $\alpha$



## A) Action de l'ADH:

- Sur le rein → réabsorption de l'eau libre grâce du  $V_2$



- Il existe une  $AQ_2$  qui chasse l'eau et "  $AQ_3$  " réabsorbe "
- Seule  $AQ_2$  est ADH dpt. (de  $AQ_3$  Non).
- $V_2$  est codé par le chromosome X, en cas de déficit (Mutat) →  $\sigma$  = Malade,  $\phi$  = porteuses
- $AQ_2$  formée de 45/11, actives à l'état associées.

## Action sur les vx sanguins

- Grâce à  $V_2$  on aura une vaso-contraction → augmentation de pression artérielle.
- Autres actions par  $V_2$ :
  - Stimule la glycolyse hépatique.
  - " l'adhésion plaquettaire.

Autres actions de l'ADH → stimule canal  $\text{Na}^+$  ENAC  
→ stimule canal  $\text{Cl}^-$  CFTR

## Action Neuro-médiateur

L'ADH et l'Oxytocine agissent sur SNC comme NT, sont des  $\text{H}$  de l'attachement social

## Action par $V_3$ :

- L'ADH stimule l'ACTH au Niveau de l'Anté
- L'ADH circule sous forme libre ou liée aux plaquettes qui est l'élément sanguin qui peut influencer  $[I]$  de l'ADH.
- L'ADH stimule la Transcription d'asseblage d'Adressage de l' $AQ_2$

## Régulation

- Stimulée par  $\text{GHRH}$
- Inhibée par  $\text{Cortisol}$ ,  $\text{ANG}$ ,  $\text{Apelrine}$ ,  $\text{Froid}$  et  $\text{Alcool}$ .
- **Apelrine**:  $\rightarrow \text{R} + \text{cAMP}$  Adenyl cyclase
- Hormone Hypothalamique, inhibe l'ADH et l'ADH l'inhibe de retour; sont synthétisés par le  $\text{m}^{\text{e}}$  neurone =  $\text{Autocrine}$
- Formée de 36 Aa, des 17 C-ter ont une activité biologique, et ont des séquences cancéreuses.

- Il existe 3 facteurs de libération d'ADH:
  - Hypertonie plasmatique ( $\oplus$  ions, Eau Normal)
  - Hypovolémie (ions Normaux,  $\ominus$  Eau)
  - Baisse de pression artérielle.

## Correction de l'hypertonie plasmatique:

- $A' 280 \text{ mosm/kg} \rightarrow$  Seuil de libération d'ADH
- $A' 285 \text{ " } \rightarrow$  Activation des centres de  $\text{Saf}$
- Les centres de  $\text{Saf}$  sont proches des  $\text{Osmo}$  récepteurs.

## PATHOLOGIES

### 1 → Diminution d'Action d'ADH:

- ① ADH → Diabète insipide neurogénique cause par:

- Tumeur destructrice de l'Hypothalamus.
- Mutation du gène d'ADH
- Syndrome de Wolfram (associé à un diabète insipide central + Diabète insipide central)

### ② $V_2$ Bloqué → diabète insipide néphrogénique

- cause par:
  - Mutation inactivatrice de  $V_2$  (gonosomique)  $\rightarrow$  His remplace Arg en position 137
  - Mutation du gène de  $AQ_2$  (autosomique)

### ③ Diabète insipide diposogénique

### ④ Sujet normal (En été)

$\Rightarrow 1, 2, 3, 4 \Rightarrow$  polyurie.

• pour faire un diagnostic  $\Rightarrow$  Test de la  $\text{Saf}$ .

### Test de restriction hydrique: 3 paramètres

- la diuèse (Débit urinaire)
- Densité urinaire
- l'osmolarité plasmatique (Taux de  $\text{Na}^+$ )

### → Résultats:

- Anormal ou positif pour ③ et ④: diuèse  $\downarrow$ , densité  $\uparrow$ , osmolarité  $\downarrow$
- perturbé ou négatif ① et ②:
- pour séparer entre ① et ② on injecte ADH et on refait le Test, ② toujours perturbé et ① Normal.

• le dosage de l'ADH dans le sang est impossible car il est de  $[I]$  faible.



## → augmentation de l'ADH:

### ① ADH ↑ (dosage possible)

causée par :

- tumeur sécrétrice d'ADH, soit Hypothalamique ou autre.

### ② $V_2$ activée.

causée par :

- Mutation activatrice du gène  $V_2$  : Arg en position 137 est remplacée par ~~Asp~~ Leu ou Cys.

## 2) Etude d'Oxytocine:

- Les ponts S-S sont nécessaires à l'activité biologique
- Il existe 2 types de libération et 2 de stimulation:
  - Stimulation synchrone → libération Rythmique
  - " Asynchrone → libération Aléatoire pulsatif

### Rôle d'Oxytocine :

- Neuromédiateur
- Expulsion des spz et régulation de spermatogénèse
- Sur la glande mammaire, a un rôle d'excrétion du lait.
- Enfin de grossesse l'ovaire fabrique un oxytocine qui a un effet paracrine en stimulant les contractions utérines et stimulant les prostaglandines  $F_2\alpha$  de l'utérus → qui vont stimuler l'oxytocine ovarienne → Auto-amplification. (les 2 au 4e ps)
- Un dosage d'oxytocine doit toujours s'accompagner de dosage de  $PGF_{2\alpha}$

## Les Hormones de l'Anté Hypothalamique :

Ils sont organisés en Axe :

Hypothalamus → Anté H → Glande

### 1) Axe de la croissance :

#### A) - Hormones Hypothalamiques: 2 H.H qui stimulent

- GHAH.
- GHAELH : H Hypothalamiques et de l'estomac, activée par l'ajout d'AGICs sur la Sérine (3<sup>er</sup> Aa) ⇒ Inhibitrice
- Somatostatine 14% (SS14 = GHIH) Hypothalamique et Tractus digestif et système nerveux central. ⇒ Inhibitrice (Elle inhibe m sa propre Biosynthèse)

La SS14 a 5 types de R différents.

- Pour obtenir précurseur de SS14 : deux Maturases l'une d'elles = SS<sub>28</sub> convertase.

#### B) - Hormones de Croissance:

Formée de 191 Aa, avec spécificité stricte d'espèce. (chaque espèce a son GH)

##### • GH Humain :

- présente une homologie de structure, organisée en 4 domaines qui se répètent 1 fois.
- GH a dimorphisme sexuel
- GH agit sur tout l'organisme.
- la demi-vie de la GH liée est supérieure à celle de la GH libre.
- GH présente un rythme circadien.
- Voie de signalisation : JAK<sub>2</sub> / STAT<sub>5</sub>
- GH libérée en mode pulsatif.
- Hormone Hyperglycémisante!
- GH a un récepteur dimérisé.
- les Neuronnes à GH représentent 50% des neurones de l'Anté.

##### • Transporteurs de la GH :

##### GHBPs

La moitié N-Term: et extra-φ du récepteur à GH, il provient donc de la dégradation du R.

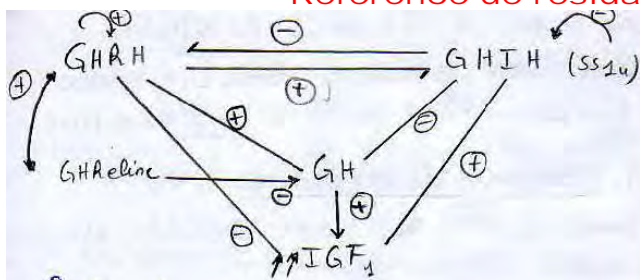
##### • IGF<sub>1</sub> : "étage glande"

- Fabriquée par le foie
- Transportée par IGF<sub>1</sub>BP<sub>3</sub> ← sa biosynthèse est IGF<sub>1</sub> dépendante.
- peut être fabriquée par d'autres tissus, mais la IGF<sub>1</sub> plasmatique est d'origine hépatique
- A des effets endocrines, paracrines et autocrines.
- A un récepteur-RTK qui est similaire à celui de l'insuline, elle peut se fixer sur le R de l'insuline et vis versa, mais avec moins d'affinité.

### Régulation de l'Axe de croissance:

- de sommeil, le sport, les repas, les œstrogènes, Testostérone, T<sub>4</sub> et T<sub>3</sub> stimulent la croissance. Les hormones stimulent la transcription du gène de la GH
- Cortisol → H inhibitrice de la GH
- plusieurs H doivent être absentes pour diagnostiquer un retard de croissance pas seulement la GH





• La GH et IGF<sub>1</sub> sont des H<sub>1</sub> peptidiques mais Transportées

## 2) Axe de la prolactine:

- Dans cet Axe il n'y a pas de glandes relais
- Il est globalement inhibé (3 H<sub>1</sub> inhibitrices et 1 seule excitatrice)
- Il y'a augmentation de la taille et du poids de l'hypophyse chez la femme enceinte à cause de cet axe.

### A) Les Hormones inhibitrices:

- Dopamine (la plus puissante) ; GAP (la plus spécifique) , SS<sub>14</sub>
- Le précurseur du GAP est le m<sup>e</sup> que celui du GNRH, ils sont codés par le m<sup>e</sup> gène
- Le GAP inhibe la prolactine et stimule les Gonades (FSH) et (LH).
- TRH, est un activateur 3Aa (Tripeptide) qui stimule la prolactine et inhibe l'axe de la Thyroïde (TSH). Son précurseur est muté en 5 copies

### B) La prolactine:

- Formée de 199 Aa, dérive d'un gène ancestral m<sup>e</sup> que la GH.
- Elle peut être synthétisée par d'autres Tissues
- Elle présente une Homologie de structure
- Système de signalisation JAK / STAT.

### ⇒ Action de la prolactine:

- Induit un comportement maternel et sexuel
- Sur le système immunitaire elle agit indirectement en assurant la migration des Lympho B de l'intestin vers le sein pour produire l'IgA.
- Agit sur la glande mammaire pour
  - ↳ Lactogénèse : 2<sup>se</sup> du lait implique aussi insuline, T<sub>3</sub>, cortisol.
  - ↳ Croissance et développement : implique aussi GH, oestrogènes et progestérone.

### ⇒ Recepteurs de prolactine:

- R<sub>1</sub> : court } présente une Homologie de str
- R<sub>2</sub> : long } dans le domaine extra-cellulaire
- R<sub>2</sub> présente une Homologie de structure avec le récepteur de GH.

### ⇒ Régulation:

- Effet + : Ocytocine, Oestrogènes, Allaitement
- Effet - : progestérone, SS<sub>14</sub>, Tu, T<sub>3</sub>, GABA

R! Les neurotransmetteurs peuvent + ou inhiber l'axe

## 3) Axe Corticotrope : Corticosurrénale.

### A) 2 H<sub>1</sub> stimulatrices (Hypothalamiques):

- GRH : formé de 41 Aa.
- ADH : synthétisé par m<sup>e</sup> neurone.

### B) ACTH (Antéhypophysaire):

- Formée de 39 Aa, a une parenté structurale avec GRH
- Son précurseur est le POMC, formé de 41 H<sub>1</sub> diff. : ACTH, MSH, LPH et endorphine.

⇒ Il existe 2 Types de dégradation du POMC selon le lieu :

- Au Niveau - Hypophysaire : on obtient ACTH, β-LPH, γ-MSH.
- Au Niveau du lobe intermédiaire : on obtient α et β-MSH (pas d'ACTH).   
 (a une activité Melanotrope)

## 4) Axe de la Thyroïde:

inhibé par SS<sub>14</sub> et cortisol.

étage Hypothalamique TRH

" antéhypophysaire TSH

La glande sécrète T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>.

## 5) Axe gonadotrope:

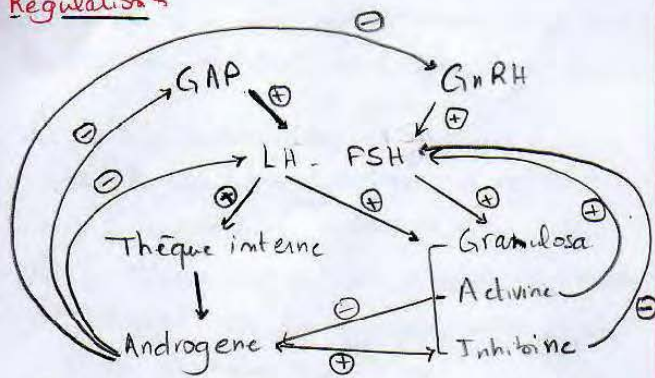
GNRH → FSH / LH → Gonade.  
(GAP → FSH / LH)

- LH et FSH sont synthétisés par m<sup>e</sup> neurone.
- 4 Hormones (3 antéhypophysaires LH, FSH, TSH et 1 placentaire "HCG") → Elles sont formées de 2 SU α et β, ce sont des glycoprotéines.
- SU α : commune, seuls les sucres sont diff. codés par le m<sup>e</sup> gène, fixe et reconnaît spécifiquement le récepteur.



↳ diff pour chaque H  
Empêche les su α de se lier au mauvais récepteur  
- Reconnaît les ~~récepteurs~~

### Régulation

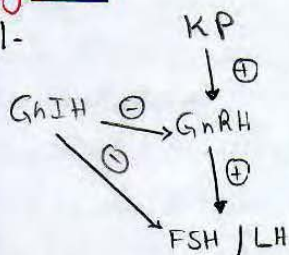


- Les Inhibines → inhibent indirectement LH Directant FSH
- pour les Hommes, on remplace Granulosa par Sertoli-Leydig, et Thèque int par Leydig

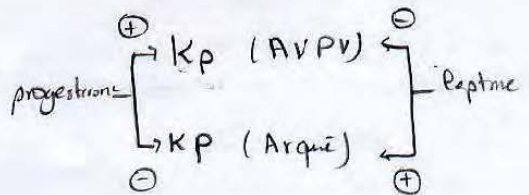
- la famille des Kiss peptide: Kp.  
Neuropeptides, hypothalamiques qui agissent sur l'axe gonadotrope.
- Le précurseur des Kp est Kp<sub>su</sub> ou l'appel également Métastatine, il peut subir 3 types de dégradation Kp<sub>so</sub>, Kp<sub>13</sub>, Kp<sub>su</sub>
- Le récepteur des Kp = le Kiss 1-R ou GPR<sub>su</sub>  
↳ c'est un RCPG de Type 2
- Il existe 2 Types de Neurone à Kp:
  - Neurone AVPV
  - " à Noyau Arqué.
- Les GnRH ont comme particularité structurale commune, une partie C-terminale qui fait partie des RFamide.
- Les Récepteurs à GnRH sont des RCPG.

### Régulation

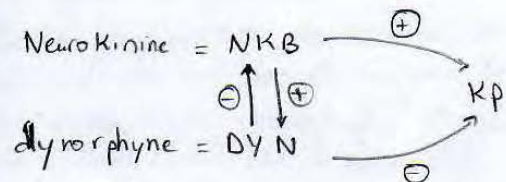
1)-



2)-



3)-



Les Neurones à Kisspeptine constituent un relais de la régulation exercée par les œstrogènes sur GnRH.

! ADH → dégradé par Vasopressinase.



## des Hormones stéroïdes.

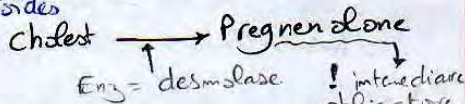
- Il existe 5 familles de stéroïdes: → dérivent du cholest et sont liposolubles.
  - Minéralocorticoïdes → Aldostérone.
  - Glucocorticoïdes → Cortisol.
  - Œstrogènes →  $E_2$ : œstradiol.
  - progestatifs → progestérone.
  - Androgènes → testostérone.

### des organes stéroïdogènes:

- \* Corticosurrénale: Aldostérone, cortisol et Androgène surrénal.
- \* Gonades: Œstrogènes, progestérone et Androgènes gonadiques.
  - ! Les ovaires et les Testicules produisent les  $H$  mais avec [ ] diff.
- \* Cerveau: Neurostéroïdes.
- \* placenta: Œstrogène et progestérone durant la grossesse.
- \* T. adipeux: Obésité → Hyperproduction d'œstrogènes.
- Aucun organe ne produit toutes les  $H$ s.
- des organes fabriquent le cholest sauf placenta.
- des androgènes sont de 2 types.

### Biosynthèse des stéroïdes:

- Se déroule par filiation grâce à une série d'Hydroxylation.
- possibilité de passage d' $H$  ♂ vers  $H$  ♀ par une conversion d'un Noyau Androstane en Noyau Estrane.
- Il existe une étape commune à la Biosynthèse des  $H$  stéroïdes



- Il existe une étape préliminaire limitante:
  - Transport du Cholest vers la Mitochondrie grâce à protéine **STAR**.
- En cas de Mutation → Déficit de tt les  $H$ s
- STAR** ⚡ ACTH dans les surrénales
- ⚡ LH dans les gonades.

- La progestérone n'est pas un intermédiaire obligatoire pour la synthèse des  $H$ s; mais obligatoire pour la synthèse d'Aldostérone.
- elle est utilisée par la surrénale comme précurseur mais pas synthétisée dans cette glande.

- de cortisol, testostérone et œstradiol ont deux voies de Biosynthèse

### A) Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens:

- il existe 3 tissus fonctionnels:
  - Glomérulée → Aldostérone.
  - fasciculée → Cortisol.
  - Réticulée → Androgène.
- la spécialisation tissulaire se fait par spécificité Enzymatique.
- Aldostérone:
  - Enz: 18-hydroxy stéroïde déshydrogénase.
  - la néglise est un agoniste d'aldostérone.
  - de cortisol est un agoniste stéroïde Naturel.
- Cortisol:
  - Enz: 17- $\alpha$ -Hydroxylase → Risque de diabète
  - Il possède une activité gluc- et en effet minérale → rétention du sel et d'eau avec risque d'œdème et d'HTA
  - Il peut se fixer sur les R d'aldostérone.

### → Androgènes surrénaliens:

- Sont au Nbr de 3:
- DHEA
  - Androstène diolone
  - Sulfate de DHEA.
- On peut les trouver dans les gonades → précurseur de Testostérone.
- donne Œstrogènes, etc.

- ! des Androgènes surrénaliens représentent 2/3 des Androgènes, mais les gonadiques 1/3 plus actifs.
- ! SDHEA, toujours surrénalienne sauf en cas de grossesse peut être fabriquée par le fœtus.

### ! En cas de ↑ testostérone:

- SDHEA ↑ → problème surrénalien
- SDHEA Normale → " gonadique.

### B) Biosynthèse des gonadostéroïdes:

- ① Androgènes gonadiques:
  - testostérone et DHT → la plus active se fixe avec plus d'affinité sur les récepteurs.
  - Enz: 5- $\alpha$ -réductase.
  - Réaction intra gonadique

- On ne peut pas trouver la Testo et DHT à 2 tp
- donc:
  - se fixe sur son R
  - se transforme en DHT
  - " " En  $E_2$



! L'aromatase est la conversion des Androgènes en œstrogène par l'Aromatase.  
Testo  $\rightarrow$  E<sub>2</sub> / Androstène diène  $\rightarrow$  E<sub>1</sub>  
Elle se déroule au Niveau de granules de l'ovaire  
sur progestérone:  
Hormone et précurseur au 1<sup>er</sup> temps.

! Les Androgènes ovariens ne subissent pas de variations au Niveau du cycle de la femme

### Transport des H stéroïdes:

- CBG = Transcortine  $\rightarrow$  Transporte la progestérone, Aldostérone et Cortisol.
- SHBG = SBG  $\rightarrow$  Transporte par ordre d'affinité: DHT, testostérone, E<sub>2</sub>.  
(Au cas de patho d'H<sub>2</sub>S  $\rightarrow$  il faut vérifier les Transp.)

! Cortisol et testostérone  $\rightarrow$  Rythme circadien

### Catabolisme:

#### A1- Cortisol:

- Il est converti réversiblement en Cortisone grâce à 11 $\beta$  Hydroxystéroïde deshydrogénase

$\rightarrow$  est de 2 types: Moyens de Régulation  
- 1 Vers le Cortisol.  
- 2 Vers le Cortisone  $\rightarrow$  à seulement un effet glucocorticoïde

! En cas de déficit En Type 2  $\Rightarrow$  Apparaît en Minéraux - corticoïde **AHE** avec un taux Normal d'aldostérone.

#### B1- Androgènes:

Androstène diol est un catabolyte retrouvé dans les Urines en conséquence de:

- présence de testostérone
- " " Enz qui convertit testo en DHT
- " " R à 5 $\alpha$  - DHT.

### Régulation:

- L'aldostérone est régulée par l'axe R-A
- 2 H<sub>2</sub> cardiaques: AHP et BHP  $\rightarrow$  inhibent Testostérone, Aldostérone
- Le cortisol est régulé par l'axe corticotrope qui régule aussi mais faiblement les androgènes surrénals

### Biosynthèse particulière:

#### A1- stéroïdes de la grossesse (placenta):

2 H<sub>2</sub> peptidiques (HCG et HCS)

$\downarrow$   
Vas cause les Nausées et les Vomissements.

et 2 H<sub>2</sub> stéroïdiques.

- œstrogène  $\rightarrow$  servir la croissance du fœtus et stimule chez la mère la prolactine pour l'allaitement et lactogénèse.
- progestérone  $\rightarrow$  Maintenir la grossesse en empêchant les contractions du Myomètre
- Unité fœto-maternel-placentaire  $\rightarrow$  1<sup>ère</sup> semaine.
- Le placenta n'exprime pas de 17 $\alpha$ -Hydroxylase donc il ne fabrique pas d'androgènes mais exprime une aromatase, par contre le fœtus possède 17 $\alpha$ -Hydroxylase et absence d'aromatase  $\rightarrow$  ne fabrique pas d'œstrogènes

#### B1- des Neurostéroïdes: (cerveau):

DHEA - SDHEA - progestérone  
(seul le cerveau qui les utilise)

### Rôles des H stéroïdes:

#### A1- Rôle du cortisol:

- Hyperglycémiant (stimule glycogénolyse) effet in-hérent
- réabsorption de Na<sup>+</sup> et élimination de K<sup>+</sup>
- effet ostéoporose (à l'arrêt de croissance)
- Anti-inflammatoire.

$\rightarrow$  Les glucocorticoïdes ont 3 types de propriétés:

- durée d'action  $\rightarrow$  courte ou longue
- effet minéral  $\rightarrow$  présent ou absent.
- Anti-inflammatoire  $\rightarrow$  puissant ou faible

**R!** Arrêt Brutal de cortico-thérapie  $\Rightarrow$  insuffisance surrénale!

#### B1- Rôle des Androgènes:

- Différenciation sexuelle  $\Rightarrow$  - chromosomique  
- Gonadique  
- phénotypique  
- Comportementale
- Le rôle est porté par X chez la femme et par Y (gène SRY) chez l'homme.  
 $\rightarrow$  Code par la prot TDF qui permet la fabrication par les Testicules de AHH et Testostérone.  
dégenérescence de Muller



Testostérone → développement des organes génitaux internes masculins et canaux de Wolff.

- DHT → développement des organes génitaux externes  
↳ descente des Testicules vers les Bourses.  
déficit de DHT et Testo = cryptorchidie

### • Autres rôles de Testo:

- Stimulation de spermatogenèse.
- Développement de caractères I et II sexuels.
- Libido.
- Croissance et arrêt de croissance.

### • Il existe 3 modes d'action de Testo:

- Directe sur les muscles.
- Indirecte "conversion en DHT."
- Indirecte "masculinisation du cerveau"  
↳ fœtal par conversion en Estradiol  
↳ Bloquée par ar-facto prot chez ♀

### C). Rôle des Œstrogènes:

- Cardioprotecteurs (↑ HDL) ⇒ Uniquement les naturels pas les convertis.
- Anti-ostéoporse.
- Hyper testis chez ♂ ⇒ Gynécomastie, par action de progestérone.
- ! La puberté est plus précoce chez ♀ que ♂

### D). Rôle de progestérone:

retarde la lactogenèse "bloque les R de cortisol et prolactine".

↳ Contraception orale: oestro-progestatifs synthétiques

↳ Contraception: par mifepristone → Ⓢ compétitif de la progestérone.

↳ menopause: phénomène physiologique, obligatoire chez la femme 50 ans

- ⇒ pré-ménopause → ↓ de progest
- ⇒ ménopause → ↓ E<sub>2</sub> et progest

- Complications: ostéoporse et maladies cardio-vasculaires.

• Traitement: Hormono-Thérapie substitutive.

↳ Thérapie de remplacement par prise d'œstéoprogénatifs Naturels, et ceci pour:

- ↓ risques cardio-vas et ostéoporse
- ↑ sexualité.

↳ Andropause: Non obligatoire chez ♂

↓ Testo et DHEA (↓ THEA!!!)

## Situations pathologiques:

### A). Exploration Biologique:

- Un bilan Hormonal doit être accompagné d'un bilan biochimique: Équilibre A/D (Aldostérone) Bilan phosphocalcaïque (cortisol), ionogramme (Aldostérone + cortisol), Glycémie (cortisol).
- Il faut doser les Transporteurs et les précurseurs.  
17-Hydroxy progestérone, P<sub>5</sub>
- Caryotype et dosage d'anti-corps.

### B). Dopage:

- chez les sportifs
- Glucocorticoïdes; Androgènes anabolisants (Testo)  
effets: ↑ synthèse des protéines  
↑ masse musculaire  
↑ capacité de récupération

### C). Cancers Hormono-dépendants:

Seins: E<sub>2</sub>; prostate: DHT; Endomètre: E<sub>2</sub>  
Ovaires: E<sub>2</sub>.

→ Cancer du Sein (Breast cancer):

- mécanisme thérapeutique par SERMs qui bloque les récepteurs en cas de cancer et les active en cas de ménopause.

• inhibiteurs d'aromatase "Tamoxifène"

↳ Sont de 2 types soit l'inhibition irréversible de l'enzyme ou réversible par inhibition de co-enzyme

→ Cancer de prostate:

• Traitements par Anti-Androgènes:

- inhibiteur de 5α-Réductase.
- inhibiteur de DHT (SARM) = Flutamide

## Pathologies de la Cortico-Surrénale:

### A). Hypo-Fonction:

Causes:

- Trop peu de Tissue → Maladie d'Addison, par destruction: Tumeur, tuberculose, auto-immune.
- Trop peu de Stimulation → insuffisance surrénale centrale par tumeur destructrice de H.H. ou arrêt brutal de cortico-Thérapie
- Déficit enzymatique → Maladie d'Addison
- la cause la plus fréquente de la maladie d'Addison est auto-immune. Soit Anti-4 ou Anti-Enz



- L'enzymopathie la plus fréquente : déficit en 21-Hydroxylase avec ↓ de cortisol et aldostérone par dérivation métabolique, avec comme conséquence chez la petite fille Ambiguïté Sexuelle (Hypoplasie congénitale des surrénales) ACTH ↑ *causant* → **Mélanodermie**
- Cause d'insuffisance centrale ACTH ↓  
La plus fréquente c'est l'arrêt brutal de Cor-Therap.
- des Signes de la maladie d'Addison :
  - Mélanodermie
  - Aménorrhée
  - Hypoglycémie ; Hyponatrémie ; Hypertaliémie

### B) - Hyperfonction:

- Tumeur de stimulation → Tumeur sécrétrice Hypophyse *Contrôle*
- Tumeur de tissu → Tumeur sécrétrice de cortico-surrénale.
- Syndrome de Conn = excès de minéralo-corticoïdes.
- Syndrome de Cushing = excès de cortisol.
- Syndrome Adrénogénital = excès d'androgènes.
- **R!** - Syndrome de Cushing → cause périph. *ACTH ↓*
- Maladie de Cushing → cause centrale *ACTH ↑* *proportion* *sur* *Hypophyse*
- Cushing associée à une mélanodermie.
- Le syndrome de Cushing clinique et → :
  - obésité facio-tronculaire
  - HTA
  - Diabète
  - Hirsutisme, ostéoporose.

### Pathologies des Gonades : = Ambiguïté sexuelle

- Hermaphroditisme : organes génitaux externes et internes ♀ (♀ et ♂ au même temps)
- pseudoHermaphroditisme : organe externe d'un sexe et interne d'un autre sexe.
- A) - pseudohermaphroditisme chez la femme:
  - Cerveau masculinisé.
  - Caryotype : 46, XX, organes génitaux externes masculins et internes féminins.

#### → Causes:

Tumeurs au niveau de la surrénale ou l'ovaire et déficit en 21-Hydroxylase et présence d'androgènes chez la femme enceinte.

*par corticoïdes*

### B) - pseudohermaphroditisme Masculin :

#### Causes:

- Agénésie des testicules et cryptorchidies
- caryotype 46, XY
- pas de Testostérone, pas de DHT et présence d'AMH  
↳ pas de canaux de Wolff ni de Müller.
- DGI vide ; DGE féminin ; Cerveau féminin
- Déficit en 5 $\alpha$ -Réductase:
  - caryotype 46, XY
  - DGI masculin : DGE féminin.  
présence de Testostérone et AMH      Absence de DHT
  - Cerveau masculin + cryptorchidie.
- Déficit en Récepteur Androgénique: *Testicules abdominaux cause par absence de DHT*
  - Testicules féminins (fabrique les Androgènes).
  - Cerveau féminin. (Gonadotrophine nécessaire)
  - DGE féminin ; DGI sans Wolff sans Müller.
  - Androgène Normal. mais se convertit en Œstrogènes
  - Génomastique (↑ Œstrogène) + cryptorchidie
- Syndrome de Swyer:
  - Soit le gène TDF Absent ou récepteur Absent.
  - Caryotype 46, XY.
  - DGI Féminin + DGE Féminin. et cerveau féminin.
  - pas d'AMH ni de Testostérone ni de DHT.
- Anomalies d'AMH:
  - Syndrome persistant des canaux de Müller.
  - DGI mixte F et M ⇒ vrais Hermaphroditisme
  - DGE masculin.
  - Caryotype 46, XY • Cerveau masculin.

### Pathologies des Androgènes:

- chez l'homme c'est le déficit qui est pathologique
- chez la femme c'est l'excès qui est pathologique
- ↳ Syndrome de virilisation pendant la vie prénatale, à l'âge adulte Hypogonadisme, infertilité et Hirsutisme = excès de poils
- Biologiquement:
  - Hyperandrogénisme ovarien SDHEA Normal
  - " surrénalien SDHEA ↑

Tibolone → stéroïde de synthèse possède activité androgénique (Testo) progestatif et œstrogénique  
↳ Traitement de ménopause



endocrine visible!

## Hormones Thyroïdes.

La Thyroïde est formée de 22 types de  $\phi$  :

→  $\phi$  folliculaires & Thyrocytes.

→  $\phi$  para folliculaires : des  $\phi$  C

→ des  $\phi$  folliculaires :

des  $\phi$  sont synthétisés  
"des la 12<sup>ème</sup> semaine"

99% des  $\phi$  de la Thyroïde.

• Origine ectoblastique.

• fabriquent  $T_3$  et  $T_4$ .

• Donnent des cancers différenciés de la Thyroïde  $\Rightarrow$  DT

• fabriquent la Thyroglobuline marqueur Tumoral

→ des  $\phi$  para folliculaires :

• 1% des  $\phi$  ; Origine Neuroectoblastique.

• de Carcinome médullaire de la Thyroïde (CMT)

• fabriquent la calcitonine Marqueur Tumoral

La Calcitonine : agit sur ostéoclastes et TC distal

• Hormone peptidique synthétisée sous forme de préprocalcitonine pour être activée il faut :

4 conditions :

- doit être libre. gastrine pas par axe H-H
- formée de 32 Aa.
- Monocaténaire (une seule chaîne)
- maturée par clivage et ajout de post-Traductionnelle fonction amide

• Le récepteur de la calcitonine est un RCPG par Adényl cyclase.

• c'est une  $\text{H}^+$  hypocalcémisante stimulée par l'Hypercalcémie ; joue un rôle accessoire dans le métabolisme phosphocalcique.

• Le seul intérêt de son dosage et le diagnostique et surveillance après traitement de CMT

• Il existe un Test de dépistage "stimulation" = Test à pentagastrine, demandé en cas de précarcinome ou des enquêtes familiales (CMT) Hypertrophie

## Détermination des Hormones Thyroïdiennes :

A) - paramètres de l'Hormonogénèse :

• précurseur = Tyrosine

• Energie = ATP

• Iode minéral = Iodure ( $I^-$ ) proviennent des aliments  
des médicaments et recyclage de  $T_3$  et  $T_4$

• 2 Enz  $\Rightarrow$  Thyroperoxydase **TPO**  $\Rightarrow$  Enz Lysosomiale.

• Thyroglobuline **Tg** : protéine riche en Tyrosine formée de 2 SU identiques "chaîne 115 Tyr" avec 4 sites Homogènes "3 du côté C<sub>Ter</sub> et 1 du côté N<sub>Ter</sub>"  $\rightarrow$  d'Iodation

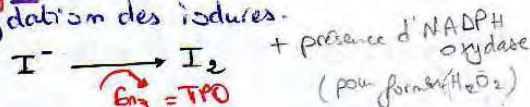
B) - Les Etapes : Activées par TSH

→ Etape ① : grâce à NIS "cotransporteur"

- non enzymatique ; capture des iodures par Transport actif utilisant de l'ATP, pompe ( $Na^+/K^+$ ) couplée au cotranspo  $Na^+/I^-$

→ inhibée par Thiouraciles et perchlorate

→ Etape ② : oxydation des iodures.



→ Etape ③ :

- incorporation des  $I_2$  sur les Tyrosines des Tg par **TPO** et donc formation de :

• DIT (di-iodo Tyrosine)

• 2 types de MIT (Mono).

→ Etape ④ :

- Couplage MIT / DIT par **TPO** et donc :

→ formation de  $T_4$  (2 DIT) position d'iode 3, 5, 3', 5'

→ formation de  $T_3$  (DIT + 3' MIT) 3, 5, 3'

→ formation de  $rT_3$  (DIT + 3 MIT) 3, 5', 3' Stockage

→ Etape ⑤ :

- protéolyse de Tg iodée grâce à Enz Lysosomiale

- libération des  $I^-$  dans le sang :

90%  $T_4$  ; 7%  $T_3$  ; 3%  $rT_3$

• La majeure partie de  $T_3$  provient de conversion périph de  $T_4$  grâce à "5' desiodase" au niveau de la cible

•  $T_4$  est la forme circulante de  $T_3$   $\rightarrow$  forme de réserve.

C) - Les inhibiteurs des étapes :

→ Lithium :  $\ominus$  1 et 5. = anti-dépresseur. inhibe la capture d' $I^-$  aussi

→ Amiodarone :  $\ominus$  2 et inhibe "5' desiodase"

→ Les chaux et le navet :  $\ominus$  2 = aliments goitrogènes

→ La surcharge iodée : effet de Wolff Chaikoff  $\ominus$  l'étape ② et 5 (réversible)

! La synthèse de  $T_3$ ,  $T_4$  génère de l'Alanine



### les récepteurs:

- $TR_{\alpha_2}$  n'a pas de liaison avec  $T_3$ , il exerce une  $\ominus$  compétitive sur les autres récepteurs au niveau du cerveau.
- $TR_{\beta_2}$  a un rôle de rétrocontrôle H-H
- pour qu'un récepteur soit actif, il faut des co-activateurs:  $TRAP_5$ ,  $220$ ,  $TRBP$ ,  $SRC_3$ ,  $RXR$ .  
 $\alpha_2$  N'a pas besoin des activateurs

### Régulation:

- Au niveau de l'iode  
 → carence d'iode ( $I^-$ ,  $FT_3$ ,  $FT_4$ )  $\downarrow$ ,  $TSH_{us}$   $\uparrow$   
 + goitre Tableau Biologique
- Surcharge d'iode iodeure élevée.
- Signaux intra gaites:
  - GH et corticostéroïdes  $\ominus$  TRH
  - Dopamine  $\ominus$  TSH
  - œstrogène  $\oplus$  TSH
  - interleukine  $\ominus$   $T_3$  et  $T_4$
  - $TNF_{\beta}$  et  $\alpha$   $\ominus$   $Tg$ ,  $T_3$ ,  $T_4$
  - interféron (anti inf)  $\ominus$   $TPO$ ,  $Tg$ ,  $T_3$ ,  $T_4$
- Grossesse → HGC analogue au TSH  
 $D_3$  a une localisation placentaire

\* Les récepteurs des HT activent la Transcription.

\* Composés après désamination ???

\* Tyrosine Hydroxylase est inhibée par adrénaline et NA

\* des récepteurs de TSH  $\rightarrow$  polé basal 100

\* les acteurs pour activer  $TR = RXR$ ,  $T_3$ ,  $TRF$ ,  $TRAPs$

\* iodémie = examen qui permet de différencier un cancer d'une surcharge iodée.



- \* La glande Thyroïde est une glande visible.
- \* Les H de la Thyroïde sont synthétisés dès la 12<sup>ème</sup> semaine du dvp<sup>emb</sup>
- \* T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> sont sous la dépendance de l'axe H.H., et la calcitonine est sous la dépendance de la calcémie et la gastrine (pas par l'axe H.H.).
- \* La calcitonine agit sur les ostéoclastes et tube CD.
- \* " " dérive de la carboxycalcitonine.

### Cancer Thyroïdien:

- Cellules  $\neq$  10-15%.
  - Thyrocytes. 85-90%.
  - Cancer Médullaire Thyroïdien (CMT)
    - "prolifération des cellules C
    - ↑↑ calcitonine
  - Cancer vésiculaire
    - " papillaire
    - " Mixte
- } CDT

### CMT:

① forme familiale "héréditaire" (1/3)

- Forme isolée : CMT isolé
- NEH<sub>2</sub>B : CMT + phéochromocytome
- NEH<sub>2</sub>A : CMT + " + Hyperparathyroïdie.

→ diagnostique par analyse moléculaire du gène RET

② formes sporadiques. (2/3)

- \* La Tyrosine n'est pas l'Aa le plus abondant du Tg
- \* TPO ⇒ protéine héminique glycosylée. 1 domaine Trans., 4 sites de glycosylation C-terml.
- \* L'entrée d'iode est assurée par le cotransporteur "NIS"
- \* Etape ① est inhibée par Thiocyanates et perchlorates.
- \* Etape ② se fait en présence de NADPH oxydase qui forme le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indispo
  - ↳ inhibée par : Thiourée, Thiouracile, cyanure
- \* Avant la protéolyse lysosomale ⇒ **étape importante**:
  - internalisation de Tg iodée par :
    - ~ Macropinocytose
    - ~ Micropinocytose
    - ~ Transcytose → permet le passage de Tg vers la courat circulatoire
  - ↳ Les un transport apico-basal de Tg iodée qui est assuré par: Megaline et asialoglycoprotéine.



## \* Transporteurs:

### ① plasmatiques:

- TBG  $\rightarrow$  glycoprotéine monomérique hépatique transporte  $\oplus \oplus \oplus T_4, T_3$ , c'est la plus utilisée, elle subit une régulation  $\oplus$  oestrogène  $\ominus$  androgène, glucocorticoïdes.
- Albumine  $\rightarrow$  hépatique  $\oplus \oplus T_3$
- TTA  $\rightarrow$  combient 4 SV identiques, hépatique et pancréatique, transporte  $T_4, T_3$  et RBP

### ② Transmembranaire:

ne sont pas transportés par simple diffusion à cause de la chaîne alanine et pont ether donc nécessitent des cotransporteurs: MCT<sub>8</sub>, MCT<sub>10</sub>, OATPs localisés soit dans le foie et le cerveau, sont sélectifs, non spécifiques et bidirectionnels.

! mutation en MCT8 (gène)  $\rightarrow$  Syndrome AHDS (Hypothyroïdie à la naissance)  
 $\downarrow$   
 lié à "X"  
 $\swarrow$   
 $FT_3 \uparrow$   $FT_4 \downarrow$   $TSH_{us} \uparrow$   
 $\rightarrow$  difficile à la compensation orale  
 $FT_3 \downarrow \downarrow \downarrow$

## \* des Désiodases:

- Sélénocystéine dans le site actif.
- D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ne permettent pas de désioder MIT et DIT  $\Rightarrow$  iodothyrosine désiodogénase microsomiale.
- Seuls D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> servent la conversion de  $T_4$  en  $T_3$ .

## \* Recepteurs Thyroïdiens:

- activateurs ou inhibiteurs de la transcription, possèdent une  $\oplus$  grande affinité à  $T_3$
- Il existe 4 isoformes: TR $\alpha_1$ , TR $\alpha_2$ , TR $\beta_1$ , TR $\beta_2$

$\rightarrow$  TR $\alpha_2$ : cérébrale soit, ne possède pas de site de liaison  $T_3 \Rightarrow$  inhibition compétitive sur les autres récepteurs.

$\rightarrow$  TR $\beta_2$ : localisé dans H, H et reins  $\Rightarrow$  rétrocontrôle H-H

### ! action:

Liaison de  $T_3$  avec TR entraîne liaison de RAR par la fixation de l'ADN et TRAP  $\Rightarrow$   $\pm$  transcript de prot En/Hormon

- \*  $T_3$  stimule la oxydation, augmente la dégradation de l'insuline et stimule les récepteurs  $\beta$  adrénergiques.
- \* la Qtt de  $T_3$  synthétisée en dehors de la thyroïde est la plus importante.
- \* la désiodation permet de réguler la concentration de  $T_3$  et  $T_4$ .

## \* Catabolisme:

- Désamination oxydative: on obtient acide Teka (Tri) thyro acétique (désactivation)
- Décarboxylation: Teka (Tri) iodothyroamine. (inactivation)
- Sulfoglucosylconjugaison hépatique: on obtient des dérivés excrétés dans la B. le " $T_{3s}/4s/2s$ "

## \* Surcharge en iode:

entraîne au premier lieu l'inhibition de NADPH<sub>2</sub> oxydase  $\Rightarrow$   $\downarrow$  production de  $H_2O_2$  et donc inhibition de l'oxydation.  $\rightarrow$  inhibition tardive d'expression génique de NIS (dure 48h)  
 $\hookrightarrow$  mécanisme de wesley chailkopf (phénomène d'échappement est expliqué par l'expression génique du NIS)

- \* d'amiodone inhibe la liaison du récepteur avec  $T_3$
- \* Glucocorticoïdes inhibent désiodation, rétrocontrôle H-H et synthèse de TR et TBG
- \* HCG  $\rightarrow$  Hormone thyrotrope  $8^{e} - 12^{e}$  semaine de grossesse
- \* Estradiol  $\oplus$  TBG
- \* lors de la grossesse c'est Désiodase 3 qui intervient.



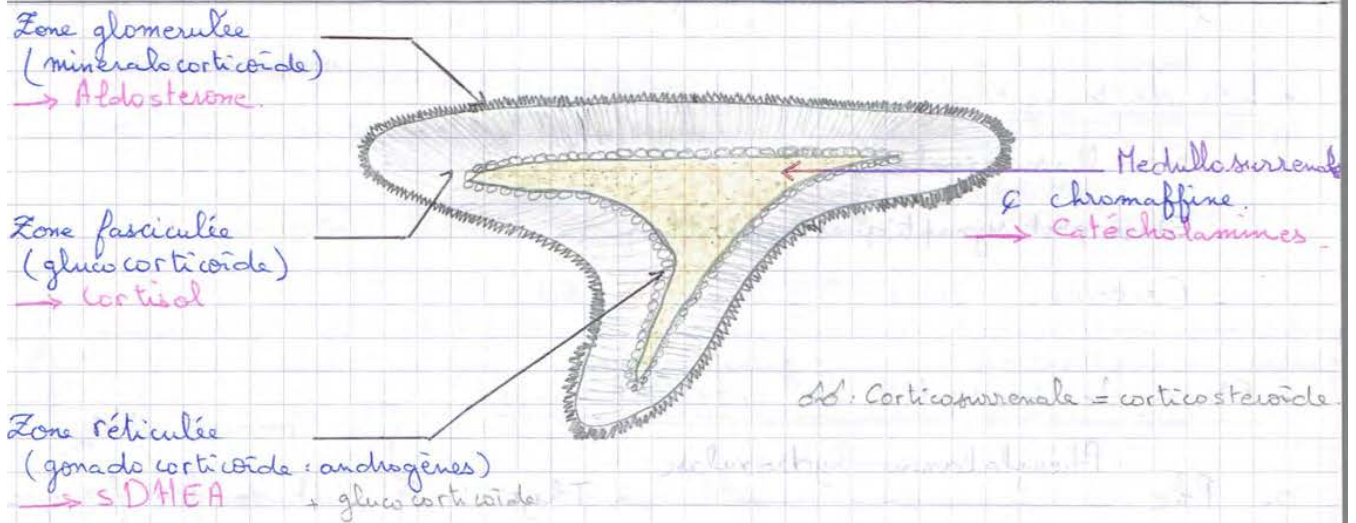
# Les catécholamines

## (Hormones de la Médullosurrénale)

• Surrénale : glande endocrine, petite, aplatie, située contre le pôle supérieur de chaque rein, Sa coloration est jaune chamois.

• Chaque glande surrénale comporte 02 portions :

- Corticosurrénale (Portion externe).
- Médullosurrénale (Portion interne).



- La Médullosurrénale appartient au système nerveux sympathique,
- Elle est assimilée à un pseudo ganglion sympathique : les neurones post-ganglionnaires se sont différenciés en  $\varnothing$  endocrine dites  $\varnothing$  chromaffines.
- La médullosurrénale est constituée de  $\varnothing$  chromaffines, caractérisées par la présence de **vesicules à corps dense** qui stockent les catécholamines :

- Adrenaline **80 %**
- Noradrenaline **16 %**
- Dopamine **4 %** (très peu fabriquée)

→ Ces hormones sont libérées par la médullosurrénale en réponse à des **stimulations nerveuses** par l'intermédiaire du nerf splanchnique.

⚠ On ne peut pas synthétiser l'adrenaline et la Nor Adrenaline en absence de Dopamine (la dopamine est un précurseur).



## • Les 03 catécholamines :

- **Adrenaline** : Hormone sécrétée par la médullosurrénale.
- **Noradrenaline** : Neuromédiateur des neurones sympathiques.  
Hormone qui accompagne l'adrenaline dans la MS
- **Dopamine** : Précurseur de l'adrenaline et la noradrenaline.

Leur  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique est de : 1 à 2 minutes → très petite

## • Structure :

Noyau catéchol + chaîne éthylamine.

## • Lieu de biosynthèse :

- Médullosurrénale : Ad >> Norad.
- Fibres post synaptiques sympathiques : Norad uniquement.
- Cerveau : Norad, Dopamine >> Ad.

## • Etapes de biosynthèse des catécholamines :

1. Phe  $\xrightarrow{\text{Phénylalanine hydroxylase}}$  Tyr.

- Présence d'O<sub>2</sub>
- et de fer ferreux
- donneur de H<sup>+</sup>

Phe est un Aa indispensable, son accumulation est toxique pour les neurones (Provoque un retard mental) → Déficit en Phe hydroxylase (PAH)

→ Phénylcétonurie.

2. Tyr  $\xrightarrow{\text{Tyrosine hydroxylase}}$  DOPA

Etape régulée : étape limitante de la synthèse des catécholamines

DOPA : Dihydro Phényl Alanine : Aa particulier

3. DOPA  $\xrightarrow{\text{DOPA décarboxylase}}$  Dopamine { Coenzyme : Vitamine B<sub>6</sub>

⚠ La dopamine est un Neurotransmetteur pour les neurones dopaminergiques



### 3. Dopamine

Dopamine  $\xrightarrow{\text{hydroxylation}}$

Noradrenaline

- Coenzyme : Vitamine C.
- Présence d'O<sub>2</sub> et de Cuivre.



La Noradrenaline est un neurotransmetteur des neurones Noradrénergiques du SNC et des neurones post ganglionaires du système sympathique.

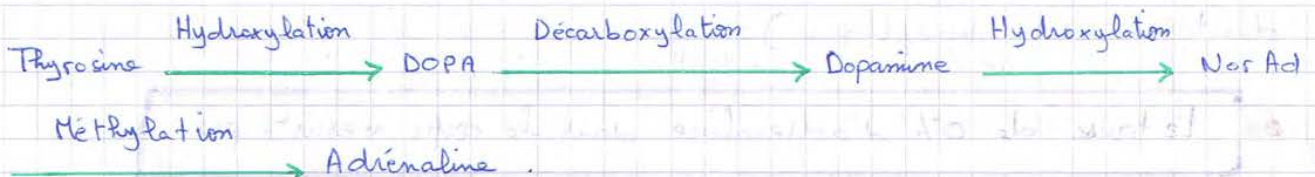
### 4. Noradrenaline $\xrightarrow{\text{Noradrénaline N-méthyl Transférase}}$ Adrenaline

- Noradrenaline N-méthyl Transférase = Phényléthanolamine N-Méthyl Transférase (PNMT).

Étape (4) spécifique de l'adrénaline.



- L'adrénaline est une hormone spécifiquement médullosurrénalienne et non pas exclusivement.
- L'adrénaline est une noradrénaline méthylée ✓
  - nor = dépourvue de méthyl.



#### • Régulation:

- La phosphorylation de la Thyrosine hydroxylase augmente son affinité pour son co-enzyme.
- Nerveuse: Stimulation de la sécrétion par voie nerveuse (Nerfs splanchniques). (Hypoglycémie, Hypothermie, travail musculaire, Stress) augmentation de la synthèse de: Thyrosine hydroxylase, Dopamine  $\beta$  hydroxylase, PNMT.



La faculté  
Référence de résidanat de médecine d'Alger

→ Le cortisol stimule la synthèse de l'adrénaline par l'activation de la synthèse de la PNMT.

- Inhibe la dégradation de l'adrénaline par la COMT.
- Augmente la sensibilité des fibres musculaires lisses vasculaires à l'adrénaline.

#### • Stockage:

- Dans la médulla surénale → granules chromaffines (80% adrénaline)
- Dans le SNC (SNP) → Vésicules synaptiques stockent principalement la Noradrénaline (neurotransmetteur)

⇒ libération par exocytose (dans les 2 cas) ⇒ Sous l'effet de l'influx nerveux provenant des neurones préganglionnaires acétylcholinergiques

#### • Les catécholamines circulantes:

- Les concentrations plasmatiques des catécholamines sont variables selon l'état physiologique de l'individu.
- Les catécholamines peuvent être libres ou liées à des protéines
- Le taux de la Noradrénaline est 5 à 10 fois plus élevé que celui de l'adrénaline dans le sang (la noradrénaline provient principalement des terminaisons synaptiques).

🔴 Le taux de 0% d'adrénaline dans le corps n'existe pas.

✳ Recepteurs PLC: Phospholipase C, AC: Adényl Cyclase

$\alpha_1 \rightarrow \oplus$  PLC (Vaisseaux sanguins, à l'exception du cœur).

$\alpha_2 \rightarrow \ominus$  AC (Terminaisons axonales adrénergiques)

$\beta_1 \rightarrow \oplus$  AC (cœur, tissu adipeux)

$\beta_2 \rightarrow \oplus$  AC (Rein, bronche, foie, organes cibles du sympathique)

$\delta \rightarrow$  Récepteurs dopaminergiques (renal, mésentérique, cérébrale).



• Principaux effets physiologiques :

• Hormone de réponse au stress : l'adrénaline augmente le taux de l'AMP<sub>c</sub> au niveau des cibles, elle entraîne les effets suivants :

- Activation de la glycogenolyse
- Inhibition de la glycogenogenèse
- Activation de la néoglucogenèse ( $\neq$  insuline).
- Activation de la lipolyse (lipase hormono sensible).
- Inhibition de la lipogenèse.

• L'Adrenaline est sympathomimétique aussi :

- Elle accélère le cœur, donc augmente le débit d'O<sub>2</sub> pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

• Effets sur les métabolismes : Adrénaline et système nerveux sympathique

- Une hyperglycémie
- Une hyperlactacidémie
- Une hyperlipidémie
- Une augmentation de la consommation d'O<sub>2</sub>.

• Effets sur la sécrétion hormonale :

- Augmentation de la sécrétion de rénine
- Diminution de la sécrétion de l'insuline
- Augmentation de la sécrétion du glucagon.

• Catabolisme des catécholamines :

- Deux principales enzymes :

La COMT : (catéchol. O. MéthylTransférase)  $\rightarrow$  spécifique des catécholamines

La MAO : (Mono AminOxydase)  $\rightarrow$  apparaît dans les voies de catabolisme de nombreux composés (ex : désamination oxydative)

⚠ L'action des catécholamines est brève  $\Rightarrow$   $\frac{1}{2}$  vie courte

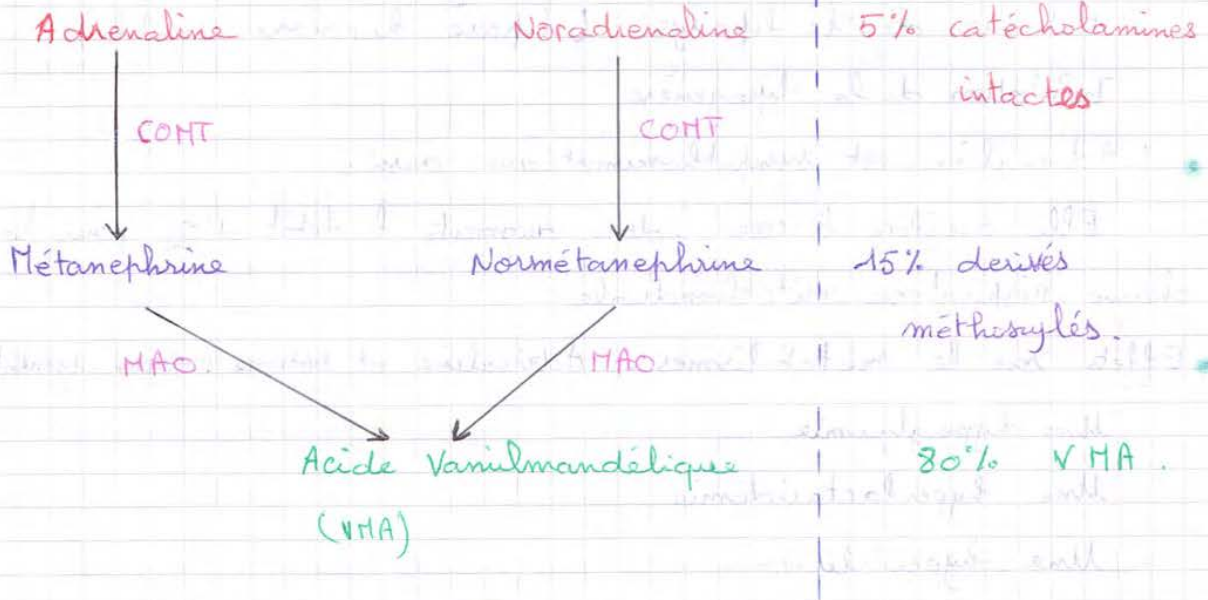


Dopamine  $\xrightarrow{\text{COMT}}$  HVA (Acide Homo Vanillique)

Normétanéphrine + Métanéphrine  $\xrightarrow{\text{MAO}}$  VMA (Acide Vanilmandélique)

- VMA est le catabolite le plus abondant dans les urines chez un sujet normal.

urines



### → MAO :

- Son action est intramitochondriale.
- Elle est présente dans les neurones, le foie<sup>++</sup> et le rein<sup>++</sup>.
- Il existe deux formes de MAO :
  - MAO-A : digestive.
  - MAO-B : cérébrale.
- Les inhibiteurs des MAO sont employés comme anti-dépresseurs **IMAO**.

### → COMT :

- Elle est présente dans les tissus périphériques et les vaisseaux sanguins.
- Le produit final peut être excrété sous forme oxydée (VMA) ou sous forme réduite (Alcool).



## Physiopathologie:

→ Exploration biochimique du métabolisme des catécholamines:

Dépistage et surveillance des tumeurs neuro-endocriniennes.

• Excès de sécrétion des catécholamines:

- Stresse

- Tumeur: Phéochromocytomes, neuroblastomes

→ Phéochromocytomes:

• Paragangliome: (Phéo extra-surrénalien)

- Derive de l'axe sympathique extra-surrénalien / tissu chromaffine  
30% MS  
10% extra MS

• Ganglioneurome: (Phéo surrénalien)

- se comporte comme le paragangliome sur le plan biochimique.

→ Neuroblastomes:

- Tumeur de l'enfant,

- Surrénalien ou système extrasurrénalien

- effet humoral des catécholamines faible.

- croissance rapide et propension aux métastases.

- certains se différencient et d'autres régressent

## Phéochromocytomes

- Tumeurs Benignes (90%) de l'adulte (10% malignes)

- Se développent à partir de 2 chromaffines (uniquement)

- Cliniquement elles s'accompagnent fréquemment d'hypertensions artérielles.

- Sécrètent surtout de la noradrénaline ( $> 4 \text{ nmol/l}$ ) et (Ad  $> 2$ )

- Souvent héréditaires peuvent être associées à d'autres tumeurs neuro-endocriniennes (cancer de la médullaire, de la Thyroïde ---).

⚠ - [AD] ↑↑ et [Nor AD] normal → Phéochromocytome surrénalien

- [Nor AD] ↑↑ et [AD] normal → Pheo-extra-surrénalien.



diagnostic biologique

Référence de résidanat de médecine d'Alger

- C $\uparrow$  des metanéphrines et des dérivés méthoxylés dans le sang et les urines +++ (la plus fiable (importante)) certitude 100%.
- C $\uparrow$  d'Ad et de NorAd urinaire. 80%
- C $\uparrow$  de VMA. 60%.

## Neuroblastomes.

- Tumeurs embryonnaires malignes (apparaissent entre 3 mois et 1 an)
- Se développent à partir des  $\phi$  de la crête neurale.
- Ce sont des des tumeurs à dopamine (c'est la dopamine qui augmente souvent massivement)
- Les neuroblastomes peuvent siéger à tous les niveaux de l'organisme
- $\Delta$  - il existe des neuroblastomes non sécrétants. (Pas liés à la dopamine)

## diagnostic biologique :

- C $\uparrow$  de la dopamine dans le sang et dans les urines +++
- C $\uparrow$  des VMA et HVA.
- Dosage d'un marqueur tumoral NSE : augmentation est un signe de présence de tumeurs mais non spécifique du neuroblastome.

## Dosage :

- Méthode sensible et spécifique  $\Rightarrow$  HPLC avec détection électrique. (doser les CA sanguins et urinaires et les catabolites urinaires (urine de 24h))
- intérêts du dosage : dépistage et surveillance des tumeurs "neuroendocrines"

$\Delta$  - 80% des CA stockés dans la NS c'est l'adrénaline.

- Les metanéphrines sont appelées également Metadrénaline
- Les Normetanéphrines sont appelées également Normetadrénaline